



# Tybost<sup>®</sup> 150 mg Filmtabletten

## 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 320 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

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

**Tabelle 2: Dosierungsschema bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq$  35 kg**

Körpergewicht (kg)	Tybost-Dosis	Dosis des HIV-1-Proteaseinhibitors
$\geq$ 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

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, Phenytoin, 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).

# Tybost® 150 mg Filmtabletten



## 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 (einen) durch CYP3A gebildete(n) aktive(n) Metaboliten haben, kann zu verringerten Plasmakonzentrationen dieses/dieser aktiven Metaboliten und möglicherweise zum Verlust der therapeutischen Wirkung führen.

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 gleich-

zeitiger 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.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.



# Tybost® 150 mg Filmtabletten

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Cobicistat ist ein starker, mechanismus-basierter 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). Die gleichzeitige Anwendung von Cobicistat und Arzneimitteln, die (einen) durch CYP3A gebildete(n) aktive(n) Metaboliten haben, kann zu verringerten Plasmakonzentrationen dieses/dieser aktiven Metaboliten führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

**Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Cobicistat und anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
<b>ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE</b>		
<b>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>		
Tenofoviridisoproxil <sup>1</sup>	Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Cobicistat die Plasmakonzentration von Tenofovir erhöht wird.  Tenofovir: AUC: ↑ 23 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 %	Dieser Anstieg wird als klinisch nicht relevant betrachtet und macht keine Anpassung der Tenofoviridisoproxil-Dosis erforderlich.
<b>Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>		
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 <sub>max</sub> : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : 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).

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
<b>ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE</b>		
<b>Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>		
Nevirapin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und Cobicistat die Plasmakonzentration von Cobicistat verringert wird.  Die Plasmakonzentration von Nevirapin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Cobicistat erhöht sein.	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).
Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und Cobicistat die Plasmakonzentration von Rilpivirin erhöht wird.  Es wird nicht erwartet, dass Rilpivirin die Plasmakonzentration von Cobicistat beeinflusst.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat und Rilpivirin ist keine Anpassung der Rilpivirin-Dosis erforderlich.
<b>CCR5-Antagonisten</b>		
Maraviroc	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Maraviroc ist ein CYP3A-Substrat. Seine Plasmakonzentration erhöht sich, wenn es zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.	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.
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Die Konzentration von Ketoconazol und/oder Cobicistat kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöhen.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol und Tybost sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten.  Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.
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.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66 %  Rifabutin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↑ 525 % C <sub>max</sub> : ↑ 384 % C <sub>min</sub> : ↑ 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.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
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.
<b>ANTINEOPLASTIKA</b>		
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.
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
<b>Kortikosteroide</b>		
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 adrener 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.  Für die gleichzeitige Anwendung von kutan angewendeten Kortikosteroiden, die gegenüber einer CYP3A-Hemmung empfindlich sind, siehe Fachinformation des Kortikosteroids bezüglich Erkrankungen oder Anwendungen, welche die systemische Resorption des Kortikosteroids erhöhen.
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
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.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon	Methadon: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon	Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 66 %  Naloxon: AUC: ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %	Eine Anpassung der Dosierung von Cobicistat ist nicht erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

## Tybost® 150 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ Darunavir (800 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Drospirenon: AUC: ↑ 58 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : nicht berechnet  Ethinylestradiol: AUC: ↓ 30 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : 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 <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : nicht berechnet  Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : 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.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
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.
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg Mehrfach- dosierung)	Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.  Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 % C <sub>min</sub> : 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.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
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.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
<b>ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN</b>		
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).
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
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 ( <i>direkten oralen Antikoagulans</i> ) die Folge sein, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban mit Tybost wird nicht empfohlen.
Warfarin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Cobicistat beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen.
<b>THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Es ist zu erwarten, dass durch die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und Cobicistat die Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten von Clopidogrel verringert werden, wodurch die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Clopidogrel verringert sein kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit Cobicistat wird nicht empfohlen.
Prasugrel	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat eine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Prasugrel hat.	Eine Dosisanpassung von Prasugrel ist nicht erforderlich.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/Eltitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentration von Cobicistat signifikant herabsetzen.  Cobicistat: AUC: ↓ 84 % C <sub>max</sub> : ↓ 72 % C <sub>min</sub> : ↓ 90 %  Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C <sub>max</sub> : ↑ 40 % C <sub>min</sub> : ↑ 51 %  Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35 % C <sub>max</sub> : ↓ 27 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 %	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).
<b>INHALATIVE BETAAGONISTEN</b>		
Salmeterol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Cobicistat kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen.	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Salmeterol können mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen.  Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Tybost wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
<b>HMG-CoA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.  Die Plasmakonzentration der HMG-Co-A-Reduktasehemmer kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	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.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.  Weitere Informationen zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Atazanavir bzw. Darunavir zu entnehmen.
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Atazanavir (300 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 242 % C <sub>max</sub> : ↑ 958 % C <sub>min</sub> : nicht berechnet  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin erhöht.  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.
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Darunavir (800 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93 % C <sub>max</sub> : ↑ 277 % C <sub>min</sub> : nicht berechnet  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin erhöht.  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.
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/Atazanavir (300 mg)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↑ 822 % C <sub>max</sub> : ↑ 1785 % C <sub>min</sub> : nicht berechnet  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht.  Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/Darunavir (800 mg)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↑ 290 % C <sub>max</sub> : ↑ 319 % C <sub>min</sub> : nicht berechnet  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht.  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.
<b>PHOSPHODIESTERASE-5(PDE-5)-HEMMER</b>		
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.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)</b>		
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 Dosisanpassung erforderlich werden.

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Cobicistat 150 mg und Atazanavir oder Darunavir
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
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.
<b>NEUROLEPTIKA</b>		
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.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
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.
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
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.

<sup>1</sup> Die Studie wurde mit Tenofoviridisoproxilfumarat durchgeführt

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.

#### 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 Atazanavir (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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Nierenfunktionsstörungen

Cobicistat senkt durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin die geschätzte Kreatinin-Clearance. Der Anstieg des Serumkreatinins, ausschließlich infolge der

## Tybost® 150 mg Filmtabletten



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

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 ( $> 1 \times$  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  $> 2 \times$  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  $> 3 \times$  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 Nieren-

funktionsstörungen (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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

## 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, mechanismus-basierter 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 Teno-

foviridisoproxilfumarat als Fixkombination, erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter von Atazanavir im Steady-State waren vergleichbar beim Boostern mit Cobicistat versus Ritonavir (siehe Tabelle 5).

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).

#### 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 ( $\leq 100.000$  Kopien/ml oder  $> 100.000$  Kopien/ml). In beiden Studienarmen wurde die virologische Ansprechrate 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.

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.

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

Pharmakokinetischer Parameter von Atazanavir	Atazanavir + Cobicistat <sup>a</sup> (n = 22)	Atazanavir + Ritonavir <sup>a</sup> (n = 26)
AUC <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )	46,13 $\pm$ 26,18 (56,8)	47,59 $\pm$ 24,39 (51,2)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	3,91 $\pm$ 1,94 (49,6)	4,76 $\pm$ 1,94 (40,8)
C <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,80 $\pm$ 0,72 (90,3)	0,85 $\pm$ 0,72 (84,7)

<sup>a</sup> Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

**Tabelle 6: Pharmakokinetische Parameter [Mittelwerte  $\pm$  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 <sub>tau</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ )	81,08 $\pm$ 25,15 (31,0)	79,99 $\pm$ 27,20 (34,0)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	7,74 $\pm$ 1,69 (21,8)	7,46 $\pm$ 1,52 (20,3)
C <sub>oh</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	2,40 $\pm$ 1,22 (50,7)	2,48 $\pm$ 0,85 (34,3)

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

	Atazanavir + Cobicistat <sup>a</sup> (n = 344)	Atazanavir + Ritonavir <sup>a</sup> (n = 348)
<b>Demografische Daten</b>		
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 %
Andere	10,8 %	9,5 %
<b>Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn</b>		
Plasma-HIV-1-RNA, log <sub>10</sub> 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 <sup>3</sup>	348 (1–1.075)	341 (10–1.455)
Anteil Patienten mit CD4-Zellzahl $\leq 200$ Zellen/mm <sup>3</sup> in Prozent	17,4 %	16,4 %

<sup>a</sup> Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

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

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-Substitu-

tionen 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,

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

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

- <sup>a</sup> Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 309 bis Tag 378 (einschließlich).
- <sup>b</sup> Das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 967 bis Tag 1.050 (einschließlich).
- <sup>c</sup> Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder -144-Zeitfenster  $\geq 50$  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  $\geq 50$  Kopien/ml hatten.
- <sup>d</sup> 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.
- <sup>e</sup> Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z. B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar waren.
- <sup>f</sup> Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

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

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

- <sup>a</sup> Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination
- <sup>b</sup> Fehlend = von der Analyse ausgeschlossen

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  $\geq 90$  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 Stu-

dienbeginn 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/mm<sup>3</sup> (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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> (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<sup>3</sup> 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  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  und  $C_{trough}$  (Mittelwert  $\pm$  SA) im Steady-State nach Mehrfachdosierung von Cobicistat bei HIV-1-infizierten Patienten (n = 68) betrugen  $1,2 \pm 0,3$   $\mu$ g/ml,  $10,9 \pm 3,8$   $\mu$ g  $\cdot$  h/ml bzw.  $0,07 \pm 0,07$   $\mu$ 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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 ( $AUC_{\text{tau}}$ ,  $C_{\text{max}}$  und  $C_{\text{trough}}$ ) 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- $C_{\text{trough}}$  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 (E551)  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Mikrokristalline Cellulose (E460)

#### Filmüberzug

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Poly(vinylalkohol) (E1203)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (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

September 2021

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH  
Fraunhoferstraße 17  
82152 Martinsried b. München  
Telefon: (089) 89 98 90-0  
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt