

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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 (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 bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. 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 gleichzeitig mit Atazanavir oder Darunavir einmal täglich zum Essen eingenommen werden.

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

Tabelle 1: Dosierungsschema

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 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 Tybost 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 Tybost darf bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff (z. B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxilfumarat oder Adefovir) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Tybost 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 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen keine Daten vor.

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 den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust der therapeutischen Wirkung führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5):

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin

- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenytoin, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Neuroleptika: Pimozid
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

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 schweren, lebensbedrohlichen oder tödlich verlaufenden Ereignissen führen (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Tybost 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 Tybost 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-Glykoprotein (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 4.5).

Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird der pharmakokinetische Verstärker (Booster) von Ritonavir auf Cobi-

Tybost® 150 mg Filmtabletten



cistat 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 4.5).

Vorschriften zur Kontrazeption

Bezüglich der Anwendung von Tybost zusammen mit oralen Kontrazeptiva kann keine Dosierungsempfehlung ausgesprochen werden. 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 Tybost 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).

Tybost 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 oder mit Elvitegravir). 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 gleichzeitig mit Ritonavir angewendet werden, da Cobicistat und Ritonavir ähnliche Wirkungen auf CYP3A haben.

Tybost darf nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Cobicistat enthalten (wie zum Beispiel die Fixkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil).

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 Tybost 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, Tenofoviridisoproxilfumarat oder Adefovir). Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

Es liegen derzeit nur unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Cobicistat im Vergleich zu Behandlungsregimen, die Tenofoviridisoproxilfumarat 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).

Sonstige Bestandteile

Tybost enthält den Azo-Farbstoff Gelborange S (E110). Gelborange S 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-Glykoprotein (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 Tybost mit Arzneimitteln wie Dihydroergotamin, Ergotamin, Ergometrin, oral angewendetem Midazolam, Triazolam, Amiodaron, Chinidin, Cisaprid, Pimozid, 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 Tybost 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 Tybost 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, Boceprevir, Fluticason und Bosentan (siehe Tabelle 2 auf Seite 3 bis Seite 7).

Die gleichzeitige Anwendung von Tybost und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Plasmakonzentration von Cobicistat erhöhen. Beispiele für solche Arzneimittel sind unter anderem Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol (siehe Tabelle 2 auf Seite 3 bis Seite 7).

Tybost 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

Tabelle 2: 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)		
Tenofoviridisoproxilfumarat	Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat-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).
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.
CCR5-Antagonisten		
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.
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
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 Tybost 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.

Fortsetzung auf Seite 4

Tybost® 150 mg Filmtabletten



Fortsetzung von Seite 3

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
HCV-Proteaseinhibitoren		
Telaprevir (750 mg dreimal täglich)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich) ¹	Telaprevir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 232 %	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost und Telaprevir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die Plasmakonzentration von Atazanavir, Darunavir oder Boceprevir kann sich durch die gleichzeitige Anwendung der Wirkstoffe verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit Tybost wird nicht empfohlen.
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 Tybost 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 Tybost 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.
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		
Inhalativ/nasal applizierte Kortikosteroide		
Fluticason	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von inhalativ oder nasal appliziertem Fluticason und Cobicistat kann die Plasmakonzentration von Fluticason erhöhen, was zu einer verringerten Cortisolkonzentration im Serum führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von inhalativ oder nasal appliziertem Fluticasonpropionat und Tybost wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt die Risiken. Andere inhalative oder nasale Kortikosteroide sind in Betracht zu ziehen.
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.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung von Seite 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
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon	Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon	Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C _{max} : ↑ 12 % C _{min} : ↑ 66 % Naloxon: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 28 %	Eine Anpassung der Dosierung von Tybost ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen der Bestandteile des Kontrazeptivums können durch gleichzeitige Anwendung von Cobicistat beeinflusst werden.	Für Empfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat und oralen Kombinations- oder reinen Progestagen-Kontrazeptiva oder implantierten Kontrazeptiva liegen keine Daten vor. Es ist eine andere Form der Empfängnisverhütung anzuwenden.
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.
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		
Rivaroxaban	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Rivaroxaban-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Cobicistat beeinflusst werden.	Die Hemmung von CYP3A sowie von intestinalem P-gp kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration und einer gesteigerten pharmakodynamischen Wirkung von Rivaroxaban führen, wodurch das Blutungsrisiko erhöht sein kann. Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und 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.

Fortsetzung auf Seite 6

Tybost® 150 mg Filmtabletten



Fortsetzung von Seite 5

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
ANTIKOAGULANZIEN (Fortsetzung)		
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Dabigatran-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Cobicistat beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und P-gp-Hemmern wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Mit einem Blutgerinnungstest lassen sich Patienten identifizieren, deren Blutungsrisiko infolge einer gesteigerten Dabigatran-Exposition erhöht ist.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/Elvitegravir (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 _{max} : ↓ 72 % C _{min} : ↓ 90 % Carbamazepin: AUC: ↑ 43 % C _{max} : ↑ 40 % C _{min} : ↑ 51 % Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35 % C _{max} : ↓ 27 % C _{min} : ↓ 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 Tybost und Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
INHALATIVE BETAAGONISTEN		
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).
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMER		
Atorvastatin 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 Atorvastatin, Pitavastatin, Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit Atazanavir/Cobicistat oder Darunavir/Cobicistat angewendet werden.
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{max} : ↑ 89 % C _{min} : ↑ 43 % Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Tybost wird nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Atorvastatin als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste mögliche Dosis Atorvastatin unter sorgfältiger Überwachung angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost 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.
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.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung von Seite 6

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
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 Dosisanpassung 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 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 Tybost nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.

¹ Diese Studie wurde mit der Fixkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil durchgeführt.

Plasmakonzentration zu erreichen (d. h. mit einem weiteren Proteaseinhibitor oder mit Elvitegravir). 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 vorstehenden Tabelle 2 auf Seite 3 bis Seite 7 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 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).

Tybost darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cobicistat zusammen mit Atazanavir oder Darunavir aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Cobicistat auf die Verkehrs-

tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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 3 auf Seite 8).

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 3 auf Seite 8 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.

Tybost® 150 mg Filmtabletten



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

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

aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

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 ($> 1 \times$ 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

Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Tybost wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten

Die Anwendung von Cobicistat bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht.

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 48 Wochen betrug die mittlere Veränderung des Serumkreatinins $0,04 \pm 0,19$ mg/dl und die mittlere Veränderung der nach der Cockcroft-Gault-Methode geschätzten eGFR $-4,1 \pm 9,5$ 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 mit Tybost ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten. 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 4).

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 5).

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 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

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

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

Tabelle 5: 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 _{tau} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	81,08 \pm 25,15 (31,0)	79,99 \pm 27,20 (34,0)
C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	7,74 \pm 1,69 (21,8)	7,46 \pm 1,52 (20,3)
C _{oh} ($\mu\text{g/ml}$)	2,40 \pm 1,22 (50,7)	2,48 \pm 0,85 (34,3)

Tabelle 6: 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 %
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

sind in Tabelle 6 auf Seite 9 und Tabelle 7 auf Seite 10 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.

Die Veränderungen der CD4-Zellzahlen in Studie GS-US-216-0114 nach 48 und 144 Wochen sind in Tabelle 8 auf Seite 10 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-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

Tybost® 150 mg Filmtabletten



Tabelle 7: 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

Tabelle 8: 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

mit Proteaseinhibitoren assoziierte Resistenz-Substitutionen traten nicht auf.

Kinder und Jugendliche

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 $1,2 \pm 0,3$ µg/ml, $10,9 \pm 3,8$ µg · h/ml bzw. $0,07 \pm 0,07$ µg/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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-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

Die Pharmakokinetik von Cobicistat bei Kindern und Jugendlichen 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 kei-

ne Anpassung der Dosierung von Tybost 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) (partiell hydrolysiert) (E1203)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × 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.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (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 International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Vereinigtes Königreich

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

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

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