

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Certican® 0,25 mg Tabletten
 Certican® 0,5 mg Tabletten
 Certican® 0,75 mg Tabletten
 Certican® 1,0 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 0,25 mg/0,5 mg/
 0,75 mg/1,0 mg Everolimus.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 2 mg/4 mg/7 mg/9 mg Lactose-Monohydrat und 51 mg/74 mg/112 mg/149 mg Lactose, wasserfrei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Die Tabletten sind weiß bis gelblich, marmoriert, rund, flach mit abgeschrägter Kante. 0,25 mg (Durchmesser 6 mm): Prägung „C“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

0,5 mg (Durchmesser 7 mm):

Prägung „CH“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

0,75 mg (Durchmesser 8,5 mm):

Prägung „CL“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

1,0 mg (Durchmesser 9 mm):

Prägung „CU“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**Nieren- und Herztransplantation

Certican ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko. Certican soll bei der Nieren- und Herztransplantation in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden eingesetzt werden.

Lebertransplantation

Certican ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Patienten nach Lebertransplantation. Certican soll bei der Lebertransplantation in Kombination mit Tacrolimus und Kortikosteroiden eingesetzt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Certican soll nur von Ärzten mit Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen eingeleitet und fortgeführt werden, die auch Vollblutspiegel-Bestimmungen von Everolimus veranlassen können.

DosierungErwachsene

Für die allgemeine Nieren- und Herz-Transplantationspopulation wird eine anfängliche Dosierung von 0,75 mg zweimal täglich bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin empfohlen, beginnend sobald wie möglich nach der Transplantation.

Tabelle 1: Certican-Dosisreduzierungen für Patienten mit Leberinsuffizienz

	Normale Leberfunktion	Leichte Leberinsuffizienz (Child-Pugh A)	Mittelschwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh B)	Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C)
Nieren- und Herztransplantation	0,75 mg bid	0,5 mg bid	0,5 mg bid	0,25 mg bid
Lebertransplantation	1 mg bid	0,75 mg bid	0,5 mg bid	0,5 mg bid

Für die Leber-Transplantationspopulation wird eine Dosierung von 1,0 mg zweimal täglich bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus empfohlen, beginnend mit einer Initialdosis circa 4 Wochen nach der Transplantation.

Bei Patienten, die Certican erhalten, können in Abhängigkeit vom erreichten Blutspiegel, von der Verträglichkeit, dem individuellen Ansprechen, einer Änderung der Begleitmedikation und des klinischen Zustands Dosisanpassungen erforderlich sein. Dosisanpassungen können in Intervallen von 4 bis 5 Tagen erfolgen (siehe „Therapeutische Blutspiegel-Überwachung“).

Spezielle Patientenpopulation Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Die Inzidenz von Biopsie-bestaigten akuten Abstoßungsreaktionen war bei nierentransplantierten Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant höher als bei nicht schwarzen Patienten. Es liegen in begrenztem Umfang Informationen vor, wonach Patienten mit schwarzer Hautfarbe möglicherweise höhere Certican-Dosen benötigen, um die gleiche Wirksamkeit wie bei nicht schwarzen Patienten zu erzielen (siehe Abschnitt 5.2). Die gegenwärtig vorliegenden Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sind zu begrenzt, um spezifische Empfehlungen für den Gebrauch von Everolimus bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu geben.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine ausreichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen vor, um die Anwendung von Certican nach Nierentransplantation zu empfehlen, und es können keine Empfehlungen für Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung gegeben werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Certican sollte bei lebertransplantierten pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die klinische Erfahrung mit Patienten ≥ 65 Jahre ist begrenzt. Trotz der begrenzten Datenlage gibt es keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Everolimus bei Patienten ≥ 65–70 Jahren (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit gestörter Leberfunktion

Die Vollblutspiegel von Everolimus sollten bei Patienten mit Leberinsuffizienz engmaschig überwacht werden. Für Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse A) sollte die Dosierung auf circa zwei Drittel der normalen Dosierung reduziert werden, für Patienten mit mittelschwerer Le-

berinsuffizienz (Child-Pugh Klasse B) sollte die Dosierung auf circa die Hälfte der normalen Dosierung und für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) sollte die Dosierung auf circa ein Drittel der normalen Dosierung reduziert werden. Die weitere Dosistitration sollte auf der therapeutischen Blutspiegel-Überwachung basieren (siehe Abschnitt 5.2).

Reduzierte Dosierungen gerundet auf die nächst verfügbare Tablettenstärke sind wie folgt aufgeführt:

Siehe Tabelle 1

Therapeutische Blutspiegel-Überwachung

Die Verwendung von Arzneimittel-Assays mit geeigneten Leistungsmerkmalen bei der Messung von niedrigen Ciclosporin- oder Tacrolimus-Konzentrationen wird empfohlen. Eine routinemäßige Überwachung der therapeutischen Vollblutspiegel von Everolimus wird empfohlen. Basierend auf einer Expositions-Wirksamkeits- und einer Expositions-Sicherheits-Analyse wurde bei Patienten, die einen Vollblut-Talspiegel von Everolimus ≥ 3 Nanogramm/ml erreichten, sowohl nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation eine geringere Inzidenz von Biopsie-bestaigten akuten Abstoßungsreaktionen gefunden als bei Patienten, deren Talblutspiegel unter 3,0 Nanogramm/ml lagen. Die empfohlene Obergrenze des therapeutischen Bereichs ist 8 Nanogramm/ml. Expositionen über 12 Nanogramm/ml wurden nicht untersucht. Die empfohlenen Bereiche für Everolimus basieren auf einer chromatographischen Bestimmung.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, während einer begleitenden Medikation mit starken CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren, bei einem Wechsel zu einer anderen Darreichungsform und/oder wenn die Ciclosporin-Dosierung deutlich reduziert wird, ist es besonders wichtig, die Everolimus-Blutspiegel zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5). Nach Einnahme einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist die Konzentration an Everolimus möglicherweise etwas geringer.

Im Idealfall sollten Dosisanpassungen von Certican auf Talblutspiegel-Bestimmungen basieren, die > 4–5 Tage nach der letzten Dosisanpassung erfolgten. Aufgrund einer Wechselwirkung zwischen Ciclosporin und Everolimus können die Blutspiegel von Everolimus fallen, wenn die Ciclosporin-Exposition deutlich reduziert wird (d. h. Talspiegel < 50 Nanogramm/ml).

Patienten mit Leberinsuffizienz sollten vorzugsweise auf Talblutspiegel im oberen Bereich des 3–8 ng/ml Dosierungsregime eingestellt werden.

Nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisanpassung sollte die Überwachung alle 4 bis 5 Tage durchgeführt werden, solange bis 2 aufeinanderfolgende Talblutspiegel konstante Everolimus-Konzentrationen aufweisen, da die verlängerten Halbwertszeiten bei Patienten mit Leberinsuffizienz die Zeit bis zum Erreichen eines Steady-State verzögern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Dosisanpassungen sollten basierend auf konstanten Everolimus-Talspiegeln erfolgen.

Dosierungsempfehlung für Ciclosporin nach Nierentransplantationen

Certican sollte nicht langfristig in Kombination mit einer vollen Dosis von Ciclosporin eingesetzt werden. Reduzierte Exposition gegenüber Ciclosporin bei mit Certican behandelten Nieren-Transplantationspatienten verbessert deren Nierenfunktion. Aufgrund der Erfahrungen aus der Studie A2309 sollte mit der Reduktion der Ciclosporin-Exposition sofort nach der Transplantation mit den folgenden empfohlenen Bereichen für Talvollblutspiegel begonnen werden:

Siehe Tabelle 2

Vor einer Dosisreduktion von Ciclosporin sollte sichergestellt werden, dass die Vollblut-Talkonzentration von Everolimus im Steady-State 3 Nanogramm/ml oder darüber beträgt.

Es liegen begrenzte Daten über eine Dosierung von Certican bei Ciclosporin-Talkonzentrationen unterhalb von 50 Nanogramm/ml oder C_2 -Werten unterhalb von 350 Nanogramm/ml in der Erhaltungsphase vor. Falls ein Patient die Reduktion der Ciclosporin-Exposition nicht verträgt, sollte die Fortsetzung der Certican-Therapie überdacht werden.

Dosierungsempfehlung für Ciclosporin nach Herztransplantationen

Bei Herz-Transplantationspatienten in der Erhaltungsphase sollte die Dosierung von Ciclosporin, soweit toleriert, reduziert werden, um die Nierenfunktion zu verbessern. Sollte die Nierenfunktion sich weiter verschlechtern oder die berechnete Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min absinken, sollte das Behandlungsschema angepasst werden. Für Herz-Transplantationspatienten kann die Ciclosporin-Dosierung auf den Ciclosporin-Vollblut-Talkonzentrationen basieren. Siehe Abschnitt 5.1, wo Erfahrungen mit verminderten Ciclosporin-Vollblut-Talkonzentrationen beschrieben sind.

Für Herztransplantationen liegen begrenzte Daten bezüglich der Dosierung von Certican bei Ciclosporin-Talkonzentrationen von 50–100 Nanogramm/ml nach 12 Monaten vor.

Vor der Dosisreduzierung von Ciclosporin sollte sichergestellt werden, dass die Vollblutkonzentration von Everolimus im Steady-State 3 Nanogramm/ml oder darüber beträgt.

Dosierungsempfehlung für Tacrolimus nach Lebertransplantation

Bei Leber-Transplantationspatienten soll die Dosierung von Tacrolimus reduziert werden, um die Calcineurininhibitor-bedingte renale Toxizität zu minimieren. Circa 3 Wochen

Tabelle 2: Nierentransplantation: empfohlene Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel

Zielbereich Ciclosporin C_0 (ng/ml)	Monat 1	Monat 2–3	Monat 4–5	Monat 6–12
Certican-Gruppe	100–200	75–150	50–100	25–50

(Gemessene C_0 - und C_2 -Spiegel sind in Abschnitt 5.1 zu finden.)

nach Beginn der gemeinsamen Gabe mit Certican sollte die Tacrolimus-Dosis, basierend auf den Zielwerten für die Tacrolimus-Talblutspiegel (C_0) von 3–5 Nanogramm/ml, reduziert werden. In einer kontrollierten klinischen Studie wurde festgestellt, dass vollständiges Absetzen von Tacrolimus mit einem erhöhten Risiko von akuten Abstoßungen verbunden war.

Certican wurde in kontrollierten klinischen Studien nicht zusammen mit einer vollen Dosierung von Tacrolimus untersucht.

Art der Anwendung

Certican darf nur oral verabreicht werden.

Die Tagesdosis an Certican soll immer aufgeteilt auf zwei Dosen (zweimal täglich) oral verabreicht werden, gleich bleibend immer während der Nahrungsaufnahme oder unabhängig davon (siehe Abschnitt 5.2) und zur gleichen Zeit wie Ciclosporin-Mikroemulsion bzw. Tacrolimus (siehe „Therapeutische Blutspiegel-Überwachung“).

Die Tabletten sollen unzerteilt mit einem Glas Wasser eingenommen werden und dürfen vor Gebrauch nicht zerstoßen werden. Für Patienten, die keine Tabletten im Ganzen schlucken können, stehen auch Certican Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung (siehe Fachinformation „Certican – Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“).

4.3 Gegenanzeigen

Certican ist kontraindiziert bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber Everolimus, Sirolimus oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Handhabung der Immunsuppression

In klinischen Studien wurde Certican gleichzeitig mit Ciclosporin-Mikroemulsion, Basiliximab oder mit Tacrolimus und Kortikosteroiden gegeben. Die Kombination von Certican mit anderen als den hier genannten Immunsuppressiva wurde nicht ausreichend untersucht.

Certican wurde an Patienten mit hohem immunologischem Risiko nicht ausreichend untersucht.

Kombination mit Thymoglobulin-Induktion

Strenge Vorsicht wird bei der Anwendung der Thymoglobulin-(Kaninchen-Anti-Thymozyten-Immunglobulin-)Induktionstherapie und dem Certican-Ciclosporin-Steroid-Therapieregime empfohlen. In einer klinischen Studie mit herztransplantierten Patienten (Studie A2310, siehe Abschnitt 5.1) wurde innerhalb der ersten drei Monate nach Transplantation in der Untergruppe der Patienten, die eine Induktion mit Kaninchen-Anti-Thymozyten-Immunglobulin erhalten haben, eine erhöhte Inzidenz an

schweren Infektionen einschließlich tödlicher Infektionen beobachtet.

Schwere und opportunistische Infektionen
Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Certican, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (bakteriell, mykotisch, viral und durch Protozoen). Zu diesen Infektionen zählen BK-Virus-assoziierte Nephropathien und JC-Virus-assoziierte progressive multiple Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oft mit hohen immunsuppressiven Gesamtbelastungen verbunden und können zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Zuständen führen, die Ärzte bei der Differenzialdiagnose immunsupprimierter Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen in Betracht ziehen sollten. Es wurde von tödlichen Infektionen und Septikämien bei Patienten berichtet, die mit Certican behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

In den klinischen Studien mit Certican wurde eine antimikrobielle Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jiroveci* (*carinii*)-induzierte Pneumonie und Cytomegalieviren (CMV) nach Transplantation empfohlen, insbesondere für Patienten, die ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen aufwiesen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen werden engmaschiges Monitoring der Everolimus-Vollblutkonzentration (C_0) und Everolimus-Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Aufgrund der langen Everolimus-Halbwertszeiten bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2), sollte die therapeutische Überwachung der Blutspiegel von Everolimus nach Beginn der Therapie oder nach einer Dosisanpassung solange erfolgen bis stabile Blutspiegel erreicht sind.

Wechselwirkungen mit oralen CYP3A4-Substraten

Aufgrund des Risikos von Arzneimittelwechselwirkungen sollte Certican nur unter Vorsicht in Kombination mit oralen CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite verabreicht werden. Wenn Certican zusammen mit oralen CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite eingenommen wird (z.B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Quinidin oder Mutterkornalkaloid-Derivate), sollte der Patient hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen, die in der Gebrauchsinformation des oralen CYP3A4-Substrates beschrieben sind, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkung mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromy-

cin, Ritonavir) und -Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin) wird nicht empfohlen, außer der Nutzen überwiegt das Risiko.

Es wird empfohlen, die Vollblut-Talkonzentration von Everolimus zu überwachen, sobald CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden sowie nach deren Absetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Lymphome und andere Malignitäten

Patienten, die eine Therapie mit immunsuppressiven Arzneimitteln – inklusive Certican – erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderer maligner Erkrankungen, insbesondere der Haut, auf (siehe Abschnitt 4.8). Das absolute Risiko scheint eher von der Dauer und Intensität der Immunsuppression als von der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels abzuhängen. Die Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Haut-Neoplasmen überwacht werden und angewiesen werden, die Exposition gegenüber UV-Licht und Sonnenlicht zu minimieren und ausreichend Sonnencreme zu verwenden.

Hyperlipidämie

Die Einnahme von Certican mit Ciclosporin-Mikroemulsion oder Tacrolimus bei Transplantationspatienten wurde mit erhöhten Serum-Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegeln in Verbindung gebracht, die gegebenenfalls einer Behandlung bedürfen. Patienten, die Certican erhalten, sollten wegen einer Hyperlipidämie überwacht werden und, falls nötig, mit Lipid-senkenden Arzneimitteln und entsprechenden diätetischen Maßnahmen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Nutzen-Risiko-Abwägung sollte bei Patienten mit bekannter Hyperlipidämie vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie unter Einschluss von Certican erfolgen. Ebenso sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Therapie mit Certican für Patienten mit schwerer refraktärer Hyperlipidämie erneut überdacht werden.

Patienten, denen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und/oder Fibrate verordnet werden, sollten wegen möglicher Rhabdomyolyse und anderen Nebenwirkungen überwacht werden, die in den Fachinformationen der (des) jeweiligen Arzneimittel(s) aufgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Angioödem

Certican wird mit der Entwicklung von Angioödem in Zusammenhang gebracht. In der Mehrheit der Fälle erhielten die Patienten ACE-Inhibitoren als Begleitmedikation.

Everolimus- und Calcineurin-Inhibitor-induzierte renale Funktionsstörungen

Bei Nieren- und herztransplantierten Patienten erhöht Certican zusammen mit maximalen Ciclosporin-Dosen das Risiko einer renalen Funktionsstörung. Für die Anwendung in Kombination mit Certican werden reduzierte Ciclosporin-Dosen benötigt, um eine renale Dysfunktion zu vermeiden.

Für Patienten mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten sollte eine adäquate Anpassung der immunsuppressiven Therapie – insbesondere eine Reduktion der Ciclosporin-Dosis – in Betracht gezogen werden.

In einer Lebertransplantationsstudie wurde festgestellt, dass Certican in Kombination mit einer reduzierten Tacrolimus-Dosis die Nierenfunktion im Vergleich zu einer Tacrolimus-Standarddosis ohne Certican nicht verschlechtert.

Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird für alle Patienten empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine negative Wirkung auf die Nierenfunktion haben, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Proteinurie

Die Anwendung von Certican mit Calcineurin-Inhibitoren bei Transplantatempfängern wurde mit einer erhöhten Proteinurie assoziiert. Das Risiko steigt mit höheren Everolimus-Blutspiegeln.

Bei Nierentransplantationspatienten mit geringer Proteinurie, die sich in der Erhaltungstherapie mit einem Calcineurininhibitor (CNI) befinden, wurde berichtet, dass sich die Proteinurie verschlechtert, wenn der CNI durch Certican ersetzt wird. Eine Reversibilität wurde beobachtet, wenn Certican abgesetzt und der CNI wieder verabreicht wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Umstellung von einem CNI auf Certican bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Patienten, die Certican erhalten, sollten hinsichtlich einer Proteinurie überwacht werden.

Nierentransplantatthrombose

Ein erhöhtes Risiko für eine arterielle oder venöse Thrombose, resultierend in dem Verlust des Transplantats, wurde berichtet, häufig innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation.

Wundheilungsstörungen

Certican kann, wie andere mTOR-Inhibitoren, die Heilung beeinträchtigen, indem es das Auftreten von Komplikationen nach der Transplantation wie Wunddehiszenz, Flüssigkeitsansammlungen und Wundinfektionen erhöht, welches eine weitere chirurgische Nachsorge erfordert. Eine Lymphozele ist das am häufigsten berichtete Ereignis bei nierentransplantierten Empfängern und neigt dazu häufiger bei Patienten mit einem hohen Body-Mass-Index aufzutreten. Die Häufigkeit eines Perikard- und Pleuraergusses ist bei herztransplantierten Empfängern erhöht, bei lebertransplantierten Empfängern ist die Häufigkeit von Narbenhernien erhöht.

Thrombotische Mikroangiopathie/Thrombotisch thrombozytopenische Purpura/Hämolytisch-urämisches Syndrom

Die gleichzeitige Verabreichung von Certican und einem Calcineurin-Inhibitor (CNI) kann das Risiko eines CNI-induzierten hämolytisch-urämischen Syndroms/thrombotisch thrombozytopenischer Purpura/thrombotischer Mikroangiopathie erhöhen.

Impfungen

Immunsuppressiva können die Immunantwort nach Impfungen beeinträchtigen. Eine Impfung kann während der Behandlung mit Immunsuppressiva, einschließlich Everolimus, weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Nicht infektiöse Pneumonitis

Bei Patienten mit Symptomen einer infektiösen Pneumonie, die nicht auf eine antibiotische Therapie ansprechen und bei denen durch geeignete Untersuchungen infektiöse, neoplastische und andere Arzneimittel-unabhängige Ursachen ausgeschlossen werden können, sollte eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) in Betracht gezogen werden. Unter Certican wurde über Fälle von ILD berichtet, die im Allgemeinen nach Therapieabbruch mit oder ohne anschließende Glukokortikoidtherapie rückläufig waren. Allerdings sind auch Fälle mit tödlichem Ausgang aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8).

Neuaufreten eines Diabetes mellitus

Certican erhöht das Risiko eines Neuauftritts von Diabetes mellitus nach Transplantation. Die Blutzuckerspiegel sollten bei Patienten, die mit Certican behandelt werden, engmaschig überwacht werden.

Männliche Infertilität

Es gibt Literaturberichte über eine reversible Azoospermie und Oligospermie bei Patienten, die mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden. Da präklinische toxikologische Studien gezeigt haben, dass Everolimus die Spermatogenese reduzieren kann, muss die männliche Infertilität als potenzielles Risiko bei einer anhaltenden Certican-Therapie erachtet werden.

Risiko der Unverträglichkeit von sonstigen Bestandteilen

Certican Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galactose-Intoleranz, schwerem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Everolimus wird hauptsächlich über CYP3A4 in der Leber und in gewissem Ausmaß in der Darmwand metabolisiert. Es ist ein Substrat für die Multisubstrat-Efflux-Pumpe, das P-Glykoprotein (PgP). Die Resorption und darauf folgende Elimination von systemisch aufgenommenem Everolimus kann daher durch Arzneimittel beeinflusst werden, die auf CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein einwirken. Die gleichzeitige Behandlung mit starken 3A4-Inhibitoren und -Induktoren wird nicht empfohlen. Inhibitoren von P-Glykoprotein können die Ausschleusung von Everolimus aus den Darmzellen behindern und die Blutspiegel von Everolimus erhöhen. *In vitro* erwies sich Everolimus als kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und als gemischter Inhibitor von CYP2D6. Alle Studien zu In-vivo-Wechselwirkungen wurden ohne begleitende Ciclosporin-Gabe durchgeführt.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus geändert werden könnten:

Octreotid

Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus (10 mg täglich) mit Depot-Octreotid erhöhte die C_{min} von Octreotid um das

Tabelle 3: Wirkungen anderer Wirkstoffe auf Everolimus

Wirkstoff nach Wechselwirkung	Wechselwirkung – Veränderung von AUC/C _{max} von Everolimus Quotient der geometrischen Mittel (untersuchter Bereich)	Empfehlung zur gemeinsamen Anwendung
Starke CYP3A4/PgP-Inhibitoren		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-fach (Bereich 11,2 – 22,5) C _{max} ↑4,1-fach (Bereich 2,6 – 7,0)	Gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4/PgP-Inhibitoren wird nicht empfohlen, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko.
Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Nicht untersucht. Starke Erhöhung der Everolimus-Spiegel ist zu erwarten.	
Telithromycin, Clarithromycin		
Nefazodon		
Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir, Darunavir, Indinavir, Nelfinavir		
Mäßige CYP3A4/PgP-Inhibitoren		
Erythromycin	AUC ↑4,4-fach (Bereich 2,0 – 12,6) C _{max} ↑2,0-fach (Bereich 0,9 – 3,5)	Everolimus-Vollblut-Talspiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4/PgP-Inhibitoren und nach deren Absetzen immer überwacht werden.
Imatinib	AUC ↑3,7-fach C _{max} ↑2,2-fach	
Verapamil	AUC ↑3,5-fach (Bereich 2,2 – 6,3) C _{max} ↑2,3-fach (Bereich 1,3 – 3,8)	Falls eine gleichzeitige Anwendung von mäßigen CYP3A4- oder PgP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist entsprechende Vorsicht geboten.
Ciclosporin oral	AUC ↑2,7-fach (Bereich 1,5 – 4,7) C _{max} ↑1,8-fach (Bereich 1,3 – 2,6)	
Fluconazol	Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.	
Diltiazem, Nicardipin		
Dronedaron	Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.	
Amprenavir, Fosamprenavir	Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.	
Grapefruitsaft oder andere Speisen mit Wirkung auf CYP3A4/PgP	Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten (Wirkung ist unterschiedlich stark).	Kombination sollte vermieden werden.
Starke und mäßige CYP3A4-Induktoren		
Rifampicin	AUC ↓63 % (Bereich 0 – 80 %) C _{max} ↓58 % (Bereich 10 – 70 %)	Gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko.
Rifabutin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.	
Carbamazepin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.	
Phenytoin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.	
Phenobarbital	Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.	Everolimus-Vollblut-Talspiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Induktoren und nach deren Absetzen immer überwacht werden.
Efavirenz, Nevirapin	Nicht untersucht. Verminderte Exposition ist zu erwarten.	
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition ist zu erwarten.	Präparate mit Johanniskraut sollten während der Behandlung mit Everolimus nicht angewendet werden.

1,47-Fache (Quotient des geometrischen Mittelwerts Everolimus/Placebo).

Ciclosporin

Bei Patienten nach Nieren- und Herztransplantation, die Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, hatte Certican einen geringen klinischen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ciclosporin.

Atorvastatin (CYP3A4-Substrat) und Pravastatin (PgP-Substrat)

Die Einmalgabe von Certican an gesunde Probanden, die entweder Atorvastatin oder Pravastatin einnahmen, beeinflusste die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Pravastatin und Everolimus ebenso wenig in klinisch relevantem Ausmaß wie die Gesamtaktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plas-

ma. Diese Ergebnisse können jedoch nicht auf andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer übertragen werden.

Patienten sollten auf die Entwicklung einer Rhabdomyolyse oder anderer unerwünschter Ereignisse hin überwacht werden, wie sie in der Fachinformation von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern beschrieben werden.

Orale CYP3A4-Substrate

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist bei den systemischen Konzentrationen, die nach Gabe von oralen Dosen von 10 mg täglich erreicht werden, eine Hemmung von PgP, CYP3A4 und CYP2D6 unwahrscheinlich. Allerdings kann eine Hemmung von CYP3A4 und PgP im Darm nicht ausgeschlossen werden. Eine Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung einer oralen Dosis von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A4-Substrat, mit Everolimus in einer 25%igen Erhöhung der Midazolam- C_{max} und in einer 30%igen Erhöhung der Midazolam-AUC resultiert. Der Effekt ist wahrscheinlich auf die Hemmung des intestinalen CYP3A4 durch Everolimus zurückzuführen. Deshalb kann Everolimus die Bioverfügbarkeit von gleichzeitig oral verabreichten CYP3A4-Substraten beeinflussen. Allerdings wird ein klinisch relevanter Effekt auf die Exposition bei der systemischen Verabreichung von CYP3A4-Substraten nicht angenommen. Wenn Certican zusammen mit oralen CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite eingenommen wird (z.B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Quinidin oder Mutterkornalkaloid-Derivate), sollte der Patient hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen, die in der Gebrauchsinformation des oralen CYP3A4-Substrates beschrieben sind, überwacht werden.

Impfungen:

Immunsuppressiva können die Immunantwort nach Impfungen beeinträchtigen. Eine Impfung kann während der Behandlung mit Certican weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Kinder und Jugendliche:

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Certican bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben reproduktionstoxische Effekte einschließlich Embryo-/Fetotoxizität ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Certican sollte schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko für den Fetus. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, effektive Verhütungsmethoden anzuwenden, solange sie Certican erhalten und in den 8 Wochen nach dem Behandlungsende.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Certican in die Muttermilch übertritt. In Tierstudien gingen Everolimus und/oder seine Metaboliten leicht in die Milch von säugenden Ratten über. Frauen, die Certican einnehmen, dürfen daher nicht stillen.

Fertilität

Es gibt Literaturberichte über reversible Azoospermie und Oligospermie bei mit

mTor-Inhibitoren behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungena) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeiten der im Folgenden aufgelisteten Nebenwirkungen stammen aus der Analyse der 12-Monats-Häufigkeiten von Ereignissen, die in multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studien berichtet worden sind, welche Certican in Kombination mit Calcineurin-Inhibitoren (CNI) und Kortikosteroiden bei erwachsenen Transplantatempfängern untersuchten. Alle bis auf zwei der Studien (bei nierentransplantierten Empfängern) schlossen Nicht-Certican-, CNI-basierte Standardtherapie-Arme ein. Certican in Kombination mit Ciclosporin wurde in fünf Studien bei nierentransplantierten Empfängern mit insgesamt 2497 Patienten (einschließlich zwei Studien ohne eine Nicht-Certican-Kontrollgruppe) und in 3 Studien bei herztransplantierten Empfängern mit insgesamt 1531 Patienten untersucht (ITT-Populationen, siehe Abschnitt 5.1).

Certican in Kombination mit Tacrolimus wurde in einer Studie mit insgesamt 719 lebertransplantierten Empfängern untersucht (ITT-Population, siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten Ereignisse sind: Infektionen, Anämie, Hyperlipidämie, Neuauftreten von Diabetes mellitus, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Hypertonie, Husten, Obstipation, Übelkeit, periphere Ödeme, Wundheilungsstörungen (einschließlich Pleura- und Perikarderguss).

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann mit der immunsuppressiven Therapie (d.h. Ausmaß und Dauer) in Zusammenhang stehen. In Studien, in denen Certican mit Ciclosporin kombiniert wurde, wurde ein erhöhtes Serum-Kreatinin häufiger bei Patienten beobachtet, die Certican in Kombination mit voller Ciclosporin-Dosierung als Mikroemulsion erhalten hatten, als bei Patienten der Kontrollgruppe. Die Gesamtinzidenz der Ereignisse war bei reduzierter Dosierung von Ciclosporin-Mikroemulsion geringer (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn Certican in Kombination mit einer reduzierten Ciclosporin-Dosis gegeben wurde, war das Sicherheits-Profil von Certican vergleichbar mit dem in den 3 pivotalen Studien beschriebenen, bei denen die volle Ciclosporin-Dosis gegeben wurde, außer dass eine Erhöhung des Serum-Kreatinins seltener vorkam, und dass Mittelwert und Median der Serum-Kreatinin-Werte niedriger als in den Phase-III-Studien waren.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 auf Seite 6 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Certican zurückzuführen sind, und die während der klinischen Studien der Phase III beobachtet wurden. Sofern nicht an-

ders angegeben, wurden diese Beschwerden durch eine erhöhte Inzidenz in Phase-III-Studien identifiziert, die Certican-behandelte Patienten mit Patienten mit einem Nicht-Certican-Standardtherapieschema verglichen haben, oder durch die gleiche Häufigkeit im Fall das Ereignis ist eine bekannte Nebenwirkung des Komparators MPA in Nieren- und Herz-Transplantationsstudien (siehe Abschnitt 5.1). Sofern nicht anders angegeben, ist das Nebenwirkungsprofil in allen Transplantatindikationen relativ einheitlich. Die Zusammenstellung erfolgte gemäß der MedDRA-Standardklassifizierung.

Die Nebenwirkungen sind gemäß ihren Häufigkeiten aufgelistet, die wie folgt definiert sind:

Sehr häufig:	(≥ 1/10)
Häufig:	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich:	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten:	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten:	(< 1/10.000)

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Präklinische toxikologische Studien haben gezeigt, dass Everolimus die Spermatogenese reduzieren kann; die männliche Infertilität muss als potenzielles Risiko bei einer anhaltenden Certican-Therapie erachtet werden.

Es gibt Literaturberichte über eine reversible Azoospermie und Oligospermie bei Patienten, die mit mTOR-Inhibitoren behandelt wurden.

In kontrollierten klinischen Studien über mindestens ein Jahr wurden insgesamt 3256 Patienten, die Certican in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, überwacht; insgesamt 3,1 % entwickelten Malignome, wobei 1,0 % Malignome die Haut entwickelten und 0,60 % Lymphome oder lymphoproliferative Erkrankungen entwickelten.

Bei Patienten, die Rapamycin samt seinen Derivaten, Certican eingeschlossen, erhielten, traten Fälle einer vereinzelt tödlich verlaufenden interstitiellen Lungenerkrankung auf, die eine intraparenchymale Entzündung der Lungen (Pneumonitis) und/oder Fibrosen von nicht infektiöser Ätiologie einschloss. Zumeist ist nach Absetzen von Certican und/oder unter Gabe von Glukokortikoiden die Erkrankung rückläufig. Allerdings sind auch Fälle mit tödlichem Ausgang aufgetreten.

d) Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach der Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden anhand der Erfahrung mit Certican nach der Markteinführung aus Spontanmeldungen und Literaturberichten erhoben. Da diese Ereignisse freiwillig für eine Patientenpopulation von unbekannter Größe gemeldet werden, kann ihre Häufigkeit nicht zuverlässig abgeschätzt werden und wird daher als „nicht bekannt“ klassifiziert. Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklassen angeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Tabelle 4: Nebenwirkungen, möglicherweise oder wahrscheinlich bedingt durch Certican

Körpersystem		Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen (virale, bakterielle und Pilzinfektionen), Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (einschließlich Pneumonie) ¹ , Harnwegsinfektionen ²
	Häufig	Sepsis, Wundinfektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Häufig	Maligne oder unspezifische Tumoren, maligne und unspezifische Hautneoplasien
	Gelegentlich	Lymphome/Posttransplant-Lymphome (PTDL)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Anämie/Erythropenie, Thrombozytopenie ¹
	Häufig	Panzytopenie, thrombotische Mikroangiopathien (einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/ hämolytisch-urämisches Syndrom)
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Männlicher Hypogonadismus (Testosteron erniedrigt, FSH und LH erhöht)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperlipidämie (Cholesterin und Triglyceride), Neuauftreten eines Diabetes mellitus; Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit, Angstzustände
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Perikarderguss ³
	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie, venöse thromboembolische Ereignisse
	Häufig	Lymphofole ⁴ , Epistaxis, Nierentransplantatthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Pleuraerguss ¹ , Husten ¹ , Dyspnoe ¹
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung ⁵
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Pankreatitis, Stomatitis/ Ulzerationen im Mund, oropharyngeale Schmerzen
Erkrankungen der Leber- und Gallenblase	Gelegentlich	Nicht-infektiöse Hepatitis, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Angioödem ⁶ , Akne, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Proteinurie ² , renale tubuläre Nekrose ⁷
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Periphere Ödeme, Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Pyrexie
	Häufig	Narbenhernie
Untersuchungen	Häufig	Abnorme Leberenzymwerte ⁸

¹ bei Nieren und Lebertransplantation häufig² bei Herz- und Lebertransplantation häufig³ bei Herztransplantation⁴ bei Nieren- und Herztransplantation⁵ Eine SMQ(Standardised MedDRA Query)-Suche nach Interstitieller Lungenerkrankung (ILD) zeigte die Häufigkeit von ILD in den klinischen Studien. Diese breitgestreute Suche umfasste auch Fälle, die durch damit verbundene Ereignisse, z. B. Infektionen, verursacht waren. Die hier angeführte Häufigkeitskategorie wurde aus der medizinischen Überprüfung der bekannten Fälle abgeleitet.⁶ vorwiegend bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer erhielten⁷ bei Nierentransplantation⁸ γ -GT, AST, ALT erhöhtMeldung 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Tierstudien zeigte Everolimus ein niedriges akut toxisches Potenzial. Nach oraler Einmalgabe einer Dosis von 2000 mg/kg (Grenztest) wurde weder bei Ratten noch bei Mäusen Letalität oder schwere Toxizität beobachtet.

Dokumentierte Erfahrungen mit einer Überdosierung beim Menschen sind sehr begrenzt; es gibt einen einzigen Fall einer versehentlichen Einnahme von 1,5 mg Everolimus durch ein 2 Jahre altes Kind, wobei keine unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden. Transplantationspatienten erhielten Einzeldosen bis zu 25 mg bei akzeptabler akuter Verträglichkeit.

Bei allen Fällen von Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva.

ATC Code: L04A A 18

Wirkmechanismus

Everolimus, ein Inhibitor des Proliferations-signal, verhindert die Abstoßung allogener Transplantate bei Nagetieren und im nicht humanen Primatenmodell für Allogentransplantationen. Es übt seine immunsuppressive Wirkung aus, indem es die Proliferation und damit die klonale Expansion antigenaktivierter T-Zellen hemmt, welche durch T-Zell-spezifische Interleukine, z. B. Interleukin-2 und Interleukin-15, gesteuert wird. Everolimus hemmt einen intrazellulären Signalweg, welcher durch die Bindung dieser T-Zell-Wachstumsfaktoren an die entsprechenden Rezeptoren angestoßen wird, und welcher normalerweise zur Zellproliferation führt. Die Blockade dieses Signals durch Everolimus führt zu einem Verharren der Zellen im G1-Stadium des Zellzyklus.

Auf molekularer Ebene bildet Everolimus einen Komplex mit dem zytosomatischen Protein FKBP-12. In Anwesenheit von Everolimus wird die Wachstumsfaktor-stimulierte Phosphorylierung der p70-S6-Kinase gehemmt. Da die Phosphorylierung der p70-S6-Kinase unter Kontrolle von FRAP (auch m-TOR genannt) steht, liegt es nahe anzunehmen, dass der Everolimus-FKBP-12-Komplex an FRAP bindet und auf diese Weise dessen Funktion beeinflusst. FRAP ist ein regulierendes Schlüsselprotein, welches den Zellmetabolismus, das Wachstum und die Proliferation regelt. Die Unter-

Tabelle 5: Nebenwirkungen aus Spontan- und Literaturberichten (Häufigkeit nicht bekannt)

Körpersystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Leukozytoklastische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Proteinose der Lungenalveolen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Erythrodermie

Tabelle 6: Studie A2309: Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel

Zielbereich Ciclosporin C ₀ (ng/ml)	Monat 1	Monat 2–3	Monat 4–5	Monat 6–12
Certican-Gruppen	100–200	75–150	50–100	25–50
MPA-Gruppen	200–300	100–250	100–250	100–250

Tabelle 7: Studie A2309: Gemessene Ciclosporin- und Everolimus-Talblutspiegel

Talspiegel (ng/ml)	Certican-Gruppen (niedrig dosiertes Ciclosporin)				MPA (Ciclosporin-Standarddosis)	
	Certican 1,5 mg		Certican 3,0 mg		Myfortic 1,44 g	
Ciclosporin	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂	C ₀	C ₂
Tag 7	195 ± 106	847 ± 412	192 ± 104	718 ± 319	239 ± 130	934 ± 438
Monat 1	173 ± 84	770 ± 364	177 ± 99	762 ± 378	250 ± 119	992 ± 482
Monat 3	122 ± 53	580 ± 322	123 ± 75	548 ± 272	182 ± 65	821 ± 273
Monat 6	88 ± 55	408 ± 226	80 ± 40	426 ± 225	163 ± 103	751 ± 269
Monat 9	55 ± 24	319 ± 172	51 ± 30	296 ± 183	149 ± 69	648 ± 265
Monat 12	55 ± 38	291 ± 155	49 ± 27	281 ± 198	137 ± 55	587 ± 241
Everolimus	(Ziel-C ₀ 3–8)		(Ziel C ₀ 6–12)		–	
Tag 7	4,5 ± 2,3		8,3 ± 4,8		–	
Monat 1	5,3 ± 2,2		8,6 ± 3,9		–	
Monat 3	6,0 ± 2,7		8,8 ± 3,6		–	
Monat 6	5,3 ± 1,9		8,0 ± 3,1		–	
Monat 9	5,3 ± 1,9		7,7 ± 2,6		–	
Monat 12	5,3 ± 2,3		7,9 ± 3,5		–	

Zahlen sind Mittelwerte ± SD der gemessenen Werte mit C₀ = Talspiegel, C₂ = Wert 2 Stunden nach der letzten Dosis.

bindung der FRAP-Funktion erklärt somit die durch Everolimus verursachte Unterbrechung des Zellzyklus.

Everolimus hat demnach einen anderen Wirkmechanismus als Ciclosporin. In präklinischen Modellen zur Allotransplantation war die Kombination von Everolimus mit Ciclosporin wirksamer als einer der beiden Wirkstoffe allein.

Die Wirkung von Everolimus ist nicht auf T-Zellen beschränkt. Es hemmt vielmehr generell eine durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation von hämatopoetischen als auch nicht hämatopoetischen Zellen, wie z.B. jene der vaskulären glatten Muskelzellen. Die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen, welche durch eine Verletzung der Endothelzellen ausgelöst wird und zur Bildung einer Neointima führt, spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der chronischen Abstoßung. Präklinische Studien mit Everolimus zeigten eine Hemmung der

Bildung der Neointima an einem Ratten-aorta-Allotransplantationsmodell.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Nierentransplantation

Certican in konstanten Dosen von 1,5 mg/Tag bzw. 3 mg/Tag in Kombination mit Standard-Dosierungen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden wurde in zwei Phase-III-Studien an *De-novo*-nieren-transplantierten Erwachsenen untersucht (B201 und B251). Mycophenolatmofetil (MMF) 1 g zweimal täglich wurde als Vergleich eingesetzt. Die co-primären kombinierten Endpunkte waren Versagen der Wirksamkeit (durch Biopsie belegte akute Abstoßung, Transplantatverlust, Tod oder loss-to-follow-up) nach 6 Monaten und Transplantatverlust, Tod oder loss-to-follow-up nach 12 Monaten. Certican war insgesamt MMF in diesen Studien nicht unterlegen. Die Inzidenz der durch Biopsie belegten akuten Abstoßung nach 6 Monaten betrug in der Studie B201 21,6 %, 18,2 % bzw. 23,5 % für die Certican 1,5 mg/Tag-, Certican 3 mg/Tag- bzw. MMF-Gruppe. In der Stu-

die B251 betrugen die Inzidenzen 17,1 %, 20,1 % bzw. 23,5 % für die Certican 1,5 mg/Tag-, Certican 3 mg/Tag- bzw. MMF-Gruppe.

Eine eingeschränkte Transplantatfunktion mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten wurde häufiger bei jenen Patienten beobachtet, die Certican in Kombination mit einer vollen Dosis Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, als bei den MMF-Patienten. Dieser Effekt weist darauf hin, dass Certican die Ciclosporin-Nephrotoxizität verstärkt.

Pharmakodynamische Arzneimittelkonzentrations-Analysen zeigten, dass sich die Nierenfunktion mit einer geringeren Ciclosporin-Exposition nicht verschlechterte während die Wirksamkeit erhalten blieb solange die Everolimus-Talblutkonzentrationen über 3 ng/ml gehalten wurden.

Dieses Konzept hat sich nachträglich in zwei weiteren Phase-III-Studien (A2306 und A2307, mit 237 bzw. 256 Patienten) bestätigt, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Certican 1,5 mg und 3 mg pro Tag (Startdosierung, gefolgt von einer Dosierung, welche auf einem Ziel-Talspiegel von ≥ 3 ng/ml basiert) in Kombination mit reduzierter Ciclosporin-Exposition evaluierten. In beiden Studien wurde die Nierenfunktion erhalten ohne die Wirksamkeit zu schmälern. Allerdings gab es in diesen Studien keinen Vergleichsarm ohne Certican.

Eine multizentrische, randomisierte, unverbundene, kontrollierte Phase-III-Studie A2309 ist abgeschlossen worden, in der 833 *De-novo*-Nierentransplantat-Empfänger für 12 Monate zufällig einem von zwei Certican-Regimen zugeordnet wurden, sich unterscheidend durch die Dosis, und kombiniert mit Dosis-reduziertem Ciclosporin oder einem Standardregime von Mycophenolsäure (MPA) + Ciclosporin.

Alle Patienten erhielten eine Basiliximab-Therapie vor der Transplantation und an Tag 4 nach der Transplantation. Steroide wurden falls erforderlich nach der Transplantation gegeben.

Die Anfangsdosierungen in den zwei Certican-Gruppen waren 1,5 mg/Tag und 3 mg, zweimal täglich verabreicht, nachträglich ab Tag 5 modifiziert, um die Everolimus-Zieltalblutspiegel von jeweils 3–8 ng/ml und 6–12 ng/ml zu halten. Die Mycophenolsäure-Dosierung betrug 1,44 g/Tag. Die Ciclosporin-Dosierungen wurden angepasst, um den Bereich der Zieltalblutspiegel wie in Tabelle 6 aufgeführt zu halten. Die tatsächlich gemessenen Werte der Everolimus- und Ciclosporin-Blutkonzentration (C₀ und C₂) sind in Tabelle 7 dargestellt.

Obwohl das höhere Certican-Dosierungsregime genauso wirksam wie das niedrigere Dosierungsregime ist, war das Gesamtsicherheitsprofil schlechter und folglich wird das höhere Dosierungsregime nicht empfohlen.

Das niedrige Dosierungsregime ist das für Certican empfohlene (siehe Abschnitt 4.2).

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war eine zusammengesetzte Versagensvariable (Biopsie-belegte akute Abstoßung, Transplantatverlust, Tod oder loss-to-follow-up). Das Ergebnis ist in Tabelle 8 auf Seite 8 dargestellt.

Tabelle 8: Studie A2309: Zusammengesetzte und individuelle Wirksamkeitsendpunkte nach 6 und 12 Monaten (Inzidenzen in ITT-Population)

	Certican 1,5 mg n = 277 % (n)		Certican 3,0 mg n = 279 % (n)		MPA 1,44 g n = 277 % (n)	
	6 Mo	12 Mo	6 Mo	12 Mo	6 Mo	12 Mo
Zusammengesetzter Endpunkt (1° Kriterium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Differenz % (Certican – MPA) 95 %-KI	0,4 % (–6,2; 6,9)	1,1 % (–6,1; 8,3)	–1,9 % (–8,3; 4,4)	–2,7 % (–9,7; 4,3)	–	–
Individuelle Endpunkte (2° Kriterium)						
Behandelte BPAR	10,8 (30)	16,2 (45)	10,0 (28)	13,3 (37)	13,7 (38)	17,0 (47)
Transplantatverlust	4,0 (11)	4,3 (12)	3,9 (11)	4,7 (13)	2,9 (8)	3,2 (9)
Tod	2,2 (6)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)	1,1 (3)	2,2 (6)
Loss to follow-up	3,6 (10)	4,3 (12)	2,5 (7)	2,5 (7)	1,8 (5)	3,2 (9)
Kombinierte Endpunkte (2° Kriterium)						
Transplantatverlust/Tod	5,8 (16)	6,5 (18)	5,7 (16)	7,5 (21)	4,0 (11)	5,4 (15)
Transplantatverlust/Tod/Loss to FU	9,4 (26)	10,8 (30)	8,2 (23)	10,0 (28)	5,8 (16)	8,7 (24)

Mo = Monate, 1° = primäres, 2° = sekundäres, KI = Konfidenzintervall, Nicht-Unterlegenheitsmarge war 10 %
Gemischter Endpunkt: behandelte Biopsie-belegte akute Abstoßung (BPAR), Transplantatverlust, Tod oder loss to follow-up (FU)

Veränderungen in der Nierenfunktion, dargestellt anhand der durch die MDRD-Formel berechnete glomerulären Filtrationsrate (GFR), sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Die Proteinurie wurde bei planmäßigen Visiten durch eine Probenanalyse von Protein im Urin bezogen auf Kreatinin im Urin untersucht (siehe Tabelle 10). Ein Konzentrations-effekt, bezogen auf die Proteinuriespiegel und Everolimus-Talspiegel, hat sich besonders bei Werten von C_{min} über 8 ng/ml gezeigt.

Nebenwirkungen, die in dem empfohlenen (niedrig-dosierten) Certican-Regime häufig-

ger berichtet worden sind als in der MPA-Kontrollgruppe, sind oben berücksichtigt worden (Tabelle 4 auf Seite 6). Bei Certican-behandelten Patienten ist eine geringere Häufigkeit an viralen Infektionen berichtet worden, hauptsächlich resultierend aus den geringeren Berichtsraten an CMV-Infektionen (0,7 % vs. 5,95 %) und BK-Virusinfektionen (1,5 % vs. 4,8 %).

Siehe Tabelle 9 und 10

Herztransplantation

In der Phase-III-Herz-Studie (B253) wurden beide Dosierungen von Certican – 1,5 mg/Tag und 3 mg/Tag – in Kombination mit

Standarddosierungen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden versus Azathioprin (AZA) 1–3 mg/kg/Tag untersucht. Der primäre Endpunkt war zusammengesetzt aus der Inzidenz der akuten Abstoßung \geq ISHLT-Grad 3A, akuter Abstoßung in Verbindung mit hämodynamischer Beeinträchtigung, Verlust des Transplantats, Tod des Patienten oder loss-to-follow-up nach 6, 12 und 24 Monaten. Beide Dosierungen von Certican waren AZA nach 6, 12 und 24 Monaten überlegen. Die Inzidenz der Biopsie-belegten Abstoßung \geq ISHLT-Grad 3A im Monat 6 betrug 27,8 % in der 1,5-mg/Tag-Gruppe, 19 % in der 3-mg/Tag-Gruppe bzw. 41,6 % in der AZA-Gruppe ($p = 0,003$ für 1,5 mg versus Kontrolle, $< 0,001$ für 3 mg versus Kontrolle).

Basierend auf den Daten des intravasalen Ultraschalls der Koronararterien, die von einer Untergruppe der Studienpopulation erhoben wurden, waren beide Dosierungen von Certican statistisch signifikant wirksamer als AZA zur Vorbeugung der Transplantat-Vaskulopathie (definiert als Ansteigen der maximalen Intimadicke von $\geq 0,5$ mm, ausgehend vom Ausgangswert bei mindestens 1 Schnitt der automatischen Pullback-Sequenz), einem wichtigen Risikofaktor für den Langzeit-Transplantatverlust.

Erhöhte Serum-Kreatinin-Werte wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die Certican in Kombination mit voller Dosierung von Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, als bei Patienten unter AZA. Dieser Befund deutet darauf hin, dass Certican die Ciclosporin-induzierte Nephrotoxizität erhöht.

In der Studie A2411, einer randomisierten, 12 Monate andauernden Open-Label-Studie an *de novo* herztransplantierten Patienten, wurde Certican in Kombination mit reduzierten Ciclosporin-Mikroemulsion-Dosen und Kortikosteroiden verglichen mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Standarddosen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden. Die Certican-Gabe wurde mit

Tabelle 9: Studie A2309: Nierenfunktion (MDRD berechnete GFR) nach 12 Monaten (ITT-Population)

	Certican 1,5 mg N = 277	Certican 3,0 mg N = 279	MPA 1,44 g N = 277
12-Monate Mittel-GFR (ml/min/1,73 m ²)	54,6	51,3	52,2
Differenz im Mittel (Everolimus – MPA) 95 %-KI	2,37 (–1,7, 6,4)	–0,89 (–5,0, 3,2)	– –

12-Monate fehlende GFR-Werterhebung: Transplantatverlust = 0; Tod oder loss-to-follow-up for renal function = LOCF1 (last-observation-carried-forward approach 1: Ende der Behandlung (bis Monat 12)).
MDRD: modification of diet in renal disease

Tabelle 10: Studie A2309: Urin-Protein zu Kreatinin-Verhältnis

	Behandlung	Kategorie der Proteinurie (mg/mmol)			
		normal % (n) ($< 3,39$)	mild % (n) (3,39 – $< 33,9$)	sub-nephrotisch % (n) (33,9 – < 339)	nephrotisch % (n) (> 339)
Monat 12 (TED)	Certican 1,5 mg	0,4 (1)	64,2 (174)	32,5 (88)	3,0 (8)
	Certican 3 mg	0,7 (2)	59,2 (164)	33,9 (94)	5,8 (16)
	MPA 1,44 g	1,8 (5)	73,1 (198)	20,7 (56)	4,1 (11)

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Treatment endpoint (Mo-12-Wert oder letzte übertragene Beobachtung)

Tabelle 11: Ziel-Talspiegel für Ciclosporin bei oraler Anwendung nach Monaten

Ciclosporin-Ziel-Talkonzentrationen (C ₀)	Monat 1	Monat 2	Monat 3–4	Monat 5–6	Monat 7–12
Certican-Gruppe	200–350	150–250	100–200	75–150	50–100
MMF-Gruppe	200–350	200–350	200–300	150–250	100–250

1,5 mg/Tag begonnen, und die Dosis wurde angepasst mit dem Ziel, die Everolimus-Talblutspiegel zwischen 3–8 Nanogramm/ml aufrechtzuerhalten. Die MMF-Gabe wurde mit einer Dosis von 1500 mg zweimal täglich begonnen. Die Dosen der Ciclosporin-Mikroemulsion wurden angepasst, um die folgenden Talkonzentrationen (in Nanogramm/ml) zu erzielen:

Siehe Tabelle 11

Die tatsächlich gemessenen Blutspiegel werden in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 12:
Studie A2411: Zusammenfassende Statistik der Ciclosporin-A(CsA)-Blutspiegel* (Durchschnittswert ± SD)

	Certican-Gruppe (N = 91)	MMF-Gruppe (N = 83)
Visite	C₀	C₀
Tag 4	154 ± 71 n = 79	155 ± 96 n = 74
Monat 1	245 ± 99 n = 76	308 ± 96 n = 71
Monat 3	199 ± 96 n = 70	256 ± 73 n = 70
Monat 6	157 ± 61 n = 73	219 ± 83 n = 67
Monat 9	133 ± 67 n = 72	187 ± 58 n = 64
Monat 12	110 ± 50 n = 68	180 ± 55 n = 64

* Vollblut-Talkonzentrationen (C₀)

Veränderungen der Nierenfunktion werden in Tabelle 13 dargestellt. Die Ergebnisse der Wirksamkeit werden in Tabelle 14 auf Seite 10 gezeigt.

In der Studie A2310, einer Phase III, multizentrischen, Open-Label-Studie wurden zwei Certican-niedrigdosierte-Ciclosporin-Regime mit einem Standard-Mycophenolatmofetil (MMF)-Ciclosporin-Regime über 24 Monate verglichen. Der Einsatz der Induktionstherapie war zentrumsspezifisch (keine Induktion oder Basiliximab oder Thymoglobulin). Alle Patienten erhielten Kortikosteroide.

Die Anfangsdosierungen in den Certican-Gruppen betrugen 1,5 mg/Tag und 3 mg/Tag und wurden angepasst, um Everolimus-Talblutspiegel von 3–8 ng/ml bzw. 6–12 ng/ml zu erreichen. Die MMF-Dosis betrug 3 g/Tag. Die Ciclosporin-Dosierungen erzielten die gleichen Talblutspiegel wie in Studie A2411. Die Everolimus- und Ciclosporin-Blutspiegel sind in Tabelle 15 auf Seite 10 aufgeführt.

Die Rekrutierung für den experimentellen, höher dosierten Certican-Behandlungsarm wurde frühzeitig beendet, da innerhalb der ersten 90 Tage nach Randomisierung eine erhöhte Rate an Todesfällen aufgrund von Infektionen und kardiovaskulären Erkrankungen auftrat.

Die Ergebnisse der Wirksamkeit im Monat 12 werden in Tabelle 16 auf Seite 10 gezeigt.

Die höhere Todesrate im Certican-Arm, verglichen mit dem MMF-Arm, war hauptsächlich das Ergebnis einer erhöhten Rate an Todesfällen aufgrund von Infektionen innerhalb der ersten drei Monate bei Certican-Patienten, die eine Thymoglobulin-Induktionstherapie erhielten. Das Ungleichgewicht an Todesfällen innerhalb der Thymoglobulin-Untergruppe war besonders evident bei Patienten, die bereits vor der Transplantation hospitalisiert wurden und ein linksventrikuläres

Unterstützungssystem hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nierenfunktion während des Studienverlaufs der Studie A2310, bewertet durch die berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit Hilfe der MDRD-Formel, betrug 5,5 ml/min/1,73 m² (97,5 %-KI –10,9, –0,2) weniger in der 1,5-mg-Everolimus-Gruppe im 12. Monat.

Dieser Unterschied wurde hauptsächlich in Zentren beobachtet, in denen die mittleren Ciclosporin-Spiegel während des ganzen Studienverlaufs bei Patienten, die Certican erhielten, und bei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, vergleichbar waren.

Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit der Reduktion der Ciclosporin-Spiegel bei Kombination mit Everolimus, wie aus Tabelle 17 auf Seite 10 ersichtlich (siehe auch Abschnitt 4.2).

Zusätzlich wird der Unterschied hauptsächlich durch eine Differenz gesteuert, die während des ersten Monats nach Transplantation auftritt, wenn sich die Patienten noch in einer instabilen hämodynamischen Situation befinden, die möglicherweise die Analyse der Nierenfunktion beeinflusst. Danach war die Abnahme der mittleren GFR von Monat 1 bis Monat 12 in der Everolimus-Gruppe signifikant kleiner als in der Kontroll-Gruppe (–6,4 vs. –13,7 ml/min, p = 0,002).

Proteinurie, ausgedrückt als urinausscheidendes Protein: Kreatininspiegel, die in den Spoturinproben gemessen wurden, neigten bei den mit Certican behandelten Patienten dazu höher zu sein. Sub-nephrotische Werte wurden bei 22 % der Patienten beobachtet, die Certican erhielten, verglichen mit 8,6 % der MMF-Patienten. Es wurden auch nephrotische Spiegel bei 0,8 % der Patienten berichtet, entsprechend 2 Patienten in jeder Behandlungsgruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen für die 1,5-mg-Everolimus-Gruppe in Studie A2310 sind konsistent mit den Nebenwirkungen in Tabelle 4 auf Seite 6. Es wurde eine geringere Rate an viralen Infektionen bei Certican-behandelten Patienten berichtet, hauptsächlich resultierend aus einer niedrigeren Berichtsrate für CMV-Infektionen, verglichen mit MMF (7,2 % vs. 19,4 %).

Lebertransplantation

In der Phase-III-Lebertransplantationsstudie (H2304) bei Erwachsenen wurde Patienten eine reduzierte Tacrolimus-Dosierung und Certican 1,0 mg zweimal täglich mit einem Beginn der Certican-Dosierung circa 4 Wochen nach Transplantation verabreicht und versus einer Standard-Tacrolimus-Dosierung untersucht. Die Certican-Dosierung wurde angepasst, um Everolimus-Zieltalblutspiegel zwischen 3–8 mg/ml im Arm Certican plus niedrig dosiertes Tacrolimus zu erreichen. Anschließend wurde die Tacrolimus-Dosierung angepasst, um Zieltalblutspiegel zwischen 3–5 ng/ml über 12 Monate im Arm Certican plus niedrig dosiertes Tacrolimus zu erreichen.

Lediglich 2,6 % der Studienteilnehmer der Studie H2304 waren schwarzer Hautfarbe, so dass diese Studie nur wenige Daten zur

Tabelle 13: Studie A2411: Änderung der Kreatinin-Clearance während der Studie (Patienten mit paarweisen Werten)

		Geschätzte Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault)* ml/min		
		Ausgangswert Durchschnitt (± SD)	Wert zum Zeitpunkt Durchschnitt (± SD)	Unterschied zwischen den Gruppen Durchschnitt (95 %-KI)
Monat 1	Certican (n = 87)	73,8 (± 27,8)	68,5 (± 31,5)	–7,3 (–18,1; 3,4)
	MMF (n = 78)	77,4 (± 32,6)	79,4 (± 36,0)	
Monat 6	Certican (n = 83)	74,4 (± 28,2)	65,4 (± 24,7)	–5,0 (–13,6; 2,9)
	MMF (n = 72)	76,0 (± 31,8)	72,4 (± 26,4)	
Monat 12	Certican (n = 71)	74,8 (± 28,3)	68,7 (± 27,7)	–1,8 (–11,2; 7,5)
	MMF (n = 71)	76,2 (± 32,1)	71,9 (± 30,0)	

* schließt Patienten mit Werten sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch bei der Visite ein

Tabelle 14: Studie A2411: Ereignisfrequenz der Wirksamkeit (Inzidenzen in der ITT-Population)

Wirksamkeitsendpunkt	Certican n = 92	MMF n = 84	Unterschied der Ereignisraten Mittelwert (95%-KI)
Nach 6 Monaten			
Biopsie-belegte akute Abstoßung ≥ ISHLT Grad 3A	18 (19,6 %)	23 (27,4 %)	-7,8 (-20,3; 4,7)
Gesamtes Wirksamkeitsversagen*	26 (28,3 %)	31 (36,9 %)	-8,6 (-22,5; 5,2)
Nach 12 Monaten			
Biopsie-belegte akute Abstoßung ≥ ISHLT Grad 3A	21 (22,8 %)	25 (29,8 %)	-6,9 (-19,9; 6,1)
Gesamtes Wirksamkeitsversagen*	30 (32,6 %)	35 (41,7 %)	-9,1 (-23,3; 5,2)
Tod oder Transplantatverlust/ Retransplantation	10 (10,9 %)	10 (11,9 %)	-

* Gesamtes Wirksamkeitsversagen: Eines der folgenden: akute Abstoßungen ≥ Grad 3A, akute Abstoßung in Verbindung mit hämodynamischer Beeinträchtigung, Transplantatverlust, Tod oder loss-to-follow-up.

Tabelle 15: Studie A2310: Gemessene Ciclosporin(CsA)- und Everolimus-Talblutspiegel

Besuchsfenster	Certican 1,5 mg/ niedrig dosiertes CsA N = 279	MMF 3 g/ CsA-Standarddosis N = 268
	Everolimus (C ₀ ng/ml)	Ciclosporin (C ₀ ng/ml)
Tag 4	5,7 (4,6)	153 (103)
Monat 1	5,2 (2,4)	247 (91)
Monat 3	5,4 (2,6)	209 (86)
Monat 6	5,7 (2,3)	151 (76)
Monat 9	5,5 (2,2)	117 (77)
Monat 12	5,4 (2,0)	102 (48)

Zahlen sind die Mittelwerte ± (Standardabweichung) der gemessenen Werte mit C₀ = Talspiegel

Tabelle 16: Studie A2310: Inzidenzraten der Wirksamkeitsendpunkte nach Behandlungsgruppe (ITT Population – 12-Monats-Analyse)

Wirksamkeitsendpunkte	Certican 1,5 mg n = 279 n (%)	MMF n = 271 n (%)
Primär: Gesamtes Wirksamkeitsversagen	99 (35,1)	91 (33,6)
– AR verbunden mit HDC	11 (3,9)	7 (2,6)
– BPAR mit ISHLT Grad ≥ 3A	63 (22,3)	67 (24,7)
– Tod	22 (7,8)	13 (4,8)
– Transplantatverlust/Retransplantation	4 (1,4)	5 (1,8)
– Loss to follow-up	9 (3,2)	10 (3,7)

Gesamtes Wirksamkeitsversagen: Biopsie-belegte akute Abstoßung (BPAR) Episoden mit ISHLT Grad ≥ 3A, akute Abstoßung (AR) verbunden mit hämodynamischer Durchblutungsstörung (HDC), Transplantatverlust/Retransplantation, Tod oder loss to follow-up

Tabelle 17: Zielwerte für Ciclosporin-Talspiegel pro Monat

Zielbereich Ciclosporin C ₀	Monat 1	Monat 2	Monate 3–4	Monate 5–6	Monate 7–12
Certican-Gruppe	200–350	150–250	100–200	75–150	50–100
MMF-Gruppe	200–350	200–350	200–300	150–250	100–250

Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population liefert (siehe Abschnitt 4.2).

Insgesamt war in der 12 Monatsanalyse die Inzidenz des kombinierten Endpunkts (tBPAR, Transplantatverlust oder Tod) im Arm Certican plus niedrig dosiertes Tacrolimus geringer (6,7 %), verglichen mit dem Tacrolimus-Kontrollarm (9,7 %), konstante Ergebnisse wurden im Monat 24 beobachtet (siehe Tabelle 18 auf Seite 11).

Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sind in Tabelle 19 auf Seite 11 dargestellt.

Der Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Änderung der eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m²] zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 30) bis Monat 12 und 24 zeigte eine Überlegenheit der Nierenfunktion für den Arm Certican plus niedrig dosiertes Tacrolimus (siehe Tabelle 20 auf Seite 11).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine ausreichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen vor, um die Anwendung von Certican nach Nierentransplantation zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei lebertransplantierten pädiatrischen Patienten sollte Certican nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierentransplantation

Bei pädiatrischen Empfängern von allogenen Nierentransplantaten (im Alter von 1 bis 18 Jahren, n = 30) wurde Certican in einer multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Studie über 12 Monate in zwei Parallelgruppen (1:1) untersucht. Hierbei wurde Certican in Kombination mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung und Absetzen der Kortikosteroidgabe zu Monat 6 nach der Transplantation mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit der Standard-Dosierung Tacrolimus verglichen.

Die Wirksamkeit von Certican plus reduzierter Tacrolimus-Dosierung und Absetzen der Kortikosteroide war vergleichbar zu der von Mycophenolatmofetil plus Standard-Dosierung Tacrolimus 13,3 % (2/15) versus 6,7 % (1/15) im Hinblick auf die Vermeidung des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkts: durch Biopsie gesicherte akute Abstoßung, Transplantatverlust und Tod. Es traten keine Transplantatverluste oder Todesfälle auf. Extrapolierte Daten aus Certican-Nierentransplantationsstudien bei Erwachsenen gegenüber pädiatrischen Certican-Studiendaten und Literaturdaten zeigten, dass der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt niedriger war als der bei Erwachsenen. Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bestimmt und war bei Certican im Vergleich zu Mycophenolatmofetil mit der Standarddosierung Tacrolimus numerisch besser. Der durchschnittliche Unterschied der eGFR zwischen den Gruppen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Monat 12 betrug 7,2 ml/min/1,73 m².

Insgesamt kam es in der Certican-Gruppe bei 6 von 15 Patienten gegenüber 1 von 15 Patienten in der Kontrollgruppe zum Therapieabbruch. Die Gründe für den Therapieabbruch waren in der Certican-Gruppe folgende: 1 Fall mit Mundfäule (Stomatitis Aphthosa),

Tabelle 18: Studie H2304: Vergleich der Behandlungsgruppen für die Kaplan-Meier (KM) Inzidenzraten der primären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population – 12- und 24-Monats-Analyse)

Statistik	EVR+red. TAC n = 245		TAC-Kontrollarm n = 243	
	Monat 12	Monat 24	Monat 12	Monat 24
Zahl des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAP*, Transplantatverlust oder Tod) von der Randomisierung bis Monat 12	16	24	23	29
KM-Schätzung der Inzidenzrate des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAP*, Transplantatverlust oder Tod) im Monat 12 und 24	6,7 %	10,3 %	9,7 %	12,5 %
Differenz der KM-Schätzung (vs. Kontrollarm)	-3,0 %	2,2 %		
97,5 %-KI für die Differenz	(-8,7 %, 2,6 %)	(-8,8 %, 4,4 %)		
P-Wert des Z-Tests für (EVR+Reduziertes TAC – Kontrollarm = 0) (kein Differenztest)	0,230	0,452		
P-Wert des Z-Tests für (EVR+Reduziertes TAC – Kontrollarm ≥ 0,12) (Nicht-Unterlegenheits-Test)	< 0,001	< 0,001		

* tBPAP = behandelte Biopsie-belegte akute Abstoßung

Tabelle 19: Studie H2304: Vergleich der Behandlungsgruppen für die Inzidenzraten der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population – 12- und 24-Monats-analyse)

Wirksamkeitsendpunkte	EVR/Red. TAC N = 245 n (%)	TAC-Kontrollarm N = 243 n (%)	Risiko Diff. (95 %-KI)	P-Wert*
Transplantatverlust				
Monat 12	6 (2,4)	3 (1,2)	1,2 (-7,8, 10,2)	0,5038
Monat 24	9 (3,9)	7 (3,2)	0,8 % (-3,2, 4,7)	0,661
Tod				
Monat 12	9 (3,7)	6 (2,5)	1,2 (-7,8, 10,1)	0,6015
Monat 24	12 (5,2)	10 (4,4)	0,8 % (-3,7, 5,2)	0,701
BPAP ¹				
Monat 12	10 (4,1)	26 (10,7)	-6,6 (-11,2, -2,0)	0,0052
Monat 24	14 (6,1)	30 (13,3)	-7,2 % (-13,5, -0,9)	0,010
tBPAP ²				
Monat 12	7 (2,9)	17 (7,0)	-4,1 (-8,0, -0,3)	0,0345
Monat 24	11 (4,8)	18 (7,7)	-2,9 % (-7,9, 2,2)	0,203

¹ BPAP = Biopsie-belegte akute Abstoßung;² tBPAP = behandelte Biopsie-belegte akute Abstoßung.

* Alle P-Werte sind für zweiseitige Tests und wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 verglichen.

Tabelle 20: Studie H2304: Vergleich der Behandlungsgruppen für die eGFR (MDRD 4) im Monat 12 (ITT-Population – 12- und 24-Monatsanalyse)

Differenz vs. Kontrollarm					
Behandlung	N	LS Mittelwert (Standardfehler)	LS Mittelwert (Differenz vs. Kontrolle + Standard- fehler)	97,5 %-KI	P-Wert(1) P-Wert(2)
EVR+reduziertes TAC					
Monat 12	244	-2,23 (1,54)	8,50 (2,12)	(3,74, 13,27)	< 0,001 < 0,001
Monat 24	245	-7,94 (1,53)	6,66 (2,12)	(1,9, 11,42)	< 0,0001 0,0018
TAC-Kontrollarm					
Monat 12	243	-10,73 (1,54)			
Monat 24	243	-14,60 (1,54)			

Least squares means, 97,5 %-Konfidenzintervalle und P-Werte sind aus einem ANCOVA-Modell, welche Behandlungs- und HCV-Status als Faktoren und die Baseline-eGFR als Covariable enthalten.

P-Wert (1): Nicht-Unterlegenheits-Test mit NI-Schranke = -6 ml/min/1,73 m², auf einseitigem 0,0125-Niveau.

P-Wert (2): Überlegenheitstest auf zweiseitigem 0,025-Niveau.

1 Fall mit Posttransplantations-Lymphoproliferativer Erkrankung (PTLD), 1 Fall mit erhöhten Triglyzeridwerten im Blut, 1 Fall mit Transplantatabstoßung, 1 Fall mit Widerruf der Studienteilnahme, 1 Fall aus administrativen Gründen; in der Kontrollgruppe: 1 Fall mit erhöhter Kreatinin/Tacrolimus-Toxizität. Die Wirksamkeit auf die langfristige Nierenfunktion ist aus diesen Gründen nur eingeschränkt zu beurteilen. Zwei Patienten in der Certican-Gruppe gegenüber einem Patienten in der Kontrollgruppe erlitten eine Biopsie-gesicherte akute Abstoßung.

Lebertransplantation

Bei pädiatrischen Empfängern von Lebertransplantaten (im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren, n = 25), die entweder ein komplettes oder technisch modifiziertes Lebertransplantat eines verstorbenen oder lebenden Spenders erhielten, wurde Certican zusammen mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung oder Ciclosporin in einer 12-monatigen, multizentrischen, einarmigen Studie untersucht. Basierend auf dieser Studie und der Extrapolation der Studiendaten auf die von Erwachsenen, ist die Wirksamkeit von Certican zusammen mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung oder Ciclosporin vergleichbar zu Daten, die bei Erwachsenen für den kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkt beobachtet wurden: durch Biopsie gesicherte akute Abstoßung, Transplantatverlust und Tod (0 % gegen 6,7 %). Der Anstieg der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Monat 12 war bei Kindern und Jugendlichen unter Certican höher (9,1 ml/min/1,73 m²) als bei Erwachsenen unter Certican-Behandlung (8,5 ml/min/1,73 m² versus Kontrolle (siehe Tabelle 20)).

Bei lebertransplantierten Kindern wurde kein negativer Einfluss auf das Wachstum oder den sexuellen Reifungsprozess beobachtet, allerdings traten, verglichen mit Erwachsenen und den Angaben aus publizierter Literatur, höhere Raten schwerwiegender Infektionen und gastrointestinaler Erkrankungen (speziell Gastroenteritis, Erbrechen, Durchfall und Entzündungen der Mundschleimhaut) auf. Die Inzidenz von Posttransplantations-Lymphoproliferativer Erkrankung (PTLD) nach Transplantation war in der Altersgruppe von Kindern unter 7 Jahren und besonders bei EBV-negativen Kindern unter 2 Jahren verglichen mit Erwachsenen und den Angaben aus publizierter Literatur höher. Basierend auf den Sicherheitsdaten lässt das Nutzen-Risiko-Profil keine Empfehlung zur Anwendung zu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Nach oraler Anwendung treten die Everolimus-Spitzenkonzentrationen 1–2 Stunden nach Verabreichung auf. Die Blutspiegel von Everolimus verhalten sich bei transplantierten Patienten über einen Dosisbereich von 0,25 bis 15 mg dosisproportional. Die relative Bioverfügbarkeit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verglichen mit der Tablette beträgt 0,9 (90 %-KI 0,76–1,07) basierend auf dem AUC-Verhältnis.

Einfluss von Nahrung

C_{max} und AUC von Everolimus werden um 60 % bzw. 16 % reduziert, wenn die Tablette gleichzeitig mit einer fettreichen Mahlzeit gegeben wird. Um die Variabilität zu minimieren, sollte Certican entweder immer mit oder immer ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Das Blut-zu-Plasma-Verhältnis von Everolimus hat konzentrationsabhängig im Bereich von 5 bis 5000 Nanogramm/ml eine Spannweite von 17 % bis 73 %. Bei gesunden Probanden und Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 74 %. Das mit der terminalen Phase assoziierte Verteilungsvolumen (V_z/F) bei nierentransplantierten Patienten in der Erhaltungsphase beträgt 342 ± 107 l.

Biotransformation

Everolimus ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glykoprotein. Nach oraler Gabe ist es der Hauptbestandteil im menschlichen Blut. Im menschlichen Blut wurden bisher sechs Hauptmetaboliten identifiziert darunter drei monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische ringoffene Metaboliten und ein Phosphatidylcholin-Konjugat von Everolimus. Diese Metaboliten wurden auch bei verschiedenen für die Toxizitätsstudien eingesetzten Tiergattungen identifiziert und zeigten eine etwa um das 100-fache geringere Aktivität als Everolimus selbst. Die Stammsubstanz dürfte daher die hauptsächliche pharmakologische Gesamtkomplexität von Everolimus beisteuern.

Elimination

Nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Everolimus an transplantierte Patienten, die Ciclosporin erhalten, findet sich der Großteil der Radioaktivität (80 %) in den Fäzes, und nur ein kleinerer Teil (5 %) wurde mit dem Urin ausgeschieden. Nicht metabolisierte Substanz wurde in Urin und Fäzes nicht gefunden.

Steady-State-Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik war bei nieren- und herztransplantierten Patienten, die Everolimus zweimal täglich gleichzeitig mit Ciclosporin-Mikroemulsion erhielten, vergleichbar. Ein Steady-State-Zustand wird am vierten Tag erreicht; verglichen mit der Anfangsdosis liegen die Blutspiegelwerte 2- bis 3-fach höher. T_{max} tritt 1–2 Stunden nach Verabreichung auf. Bei einer Dosierung von 0,75 bzw. 1,5 mg zweimal täglich beträgt C_{max} durchschnittlich $11,1 \pm 4,6$ bzw. $20,3 \pm 8,0$ Nanogramm/ml und die AUC durchschnittlich 75 ± 31 bzw. 131 ± 59 Nanogramm \cdot h/ml. Die Prädosistalblutkonzentrationen (C_{min}) betragen durchschnittlich $4,1 \pm 2,1$ bzw. $7,1 \pm 4,6$ Nanogramm/ml bei 0,75 bzw. 1,5 mg zweimal täglich. Die Everolimus-Exposition bleibt während des ersten Jahres nach der Transplantation stabil. C_{min} korreliert signifikant mit der AUC mit einem Korrelationskoeffizient zwischen 0,86 und 0,94. Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse der untersuchten Population liegt die orale Clearance (Cl/F) bei 8,8 l/h (27 % Variation zwischen den Patienten); das zentrale Verteilungsvolumen (V_z/F) beträgt 110 l

Tabelle 21: Expositions-Wirkungs-Beziehung für Everolimus bei transplantierten Patienten

Nierentransplantation:					
Talspiegel (Nanogramm/ml)	$\leq 3,4$	3,5–4,5	4,6–5,7	5,8–7,7	7,8–15,0
Keine Abstoßung	68 %	81 %	86 %	81 %	91 %
Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$)	10 %	9 %	7 %	14 %	17 %
Herztransplantation:					
Talspiegel (Nanogramm/ml)	$\leq 3,5$	3,6–5,3	5,4–7,3	7,4–10,2	10,3–21,8
Keine Abstoßung	65 %	69 %	80 %	85 %	85 %
Thrombozytopenie ($< 75 \times 10^9/l$)	5 %	5 %	6 %	8 %	9 %
Lebertransplantation:					
Talspiegel (Nanogramm/ml)	≤ 3		3–8		≥ 8
Keine tBPAR	88 %		98 %		92 %
Thrombozytopenie ($< 75 \times 10^9/l$)	35 %		13 %		18 %

(36 % Variation zwischen den Patienten). Die Variabilität der Blutkonzentrationen beträgt 31 %. Die Eliminationshalbwertszeit ist 28 ± 7 h.

Spezielle Patientenpopulationen**Leberfunktionsstörung**

Im Vergleich zur Everolimus-AUC bei Patienten mit normaler Leberfunktion war die durchschnittliche AUC bei 6 Patienten mit milder Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) um das 1,6-Fache erhöht. In 2 voneinander unabhängig untersuchten Gruppen mit 8 bzw. 9 Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) war die durchschnittliche AUC um das 2,1-Fache bzw. 3,3-Fache höher, und bei 6 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) war die durchschnittliche AUC um das 3,6-Fache höher.

Die durchschnittlichen Halbwertszeiten betrugen bei leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz 52, 59 und 78 Stunden. Die verlängerten Halbwertszeiten verzögern die Zeit bis zum Erreichen der Steady-State-Blutspiegel von Everolimus.

Nierenfunktionsstörung

Eine Nierenfunktionsstörung nach der Transplantation (Cl_{crea} zwischen 11–107 ml/min) beeinträchtigte die Pharmakokinetik von Everolimus nicht.

Kinder und Jugendliche

Vierzehn de novo nierentransplantierte Patienten (Alter 2 bis 16 Jahre) erhielten Certican Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Initialdosis von 0,8 mg/m² (maximal 1,5 mg) zweimal täglich mit Ciclosporin-Mikroemulsion. Die Dosen wurden danach individuell eingestellt und zwar basierend auf therapeutischer Blutspiegel-Überwachung, um einen Everolimus-Talspiegel vor Gabe von ≥ 3 ng/ml aufrechtzuerhalten. Im Steady-State betrug der Talspiegel von Everolimus $6,2 \pm 2,4$ ng/ml, die C_{max} war $18,2 \pm 5,5$ ng/ml und die AUC 118 ± 28 ng \times h/ml; diese Werte waren vergleichbar mit jenen bei erwachsenen Patienten, die Certican mit dem Ziel erhielten, ähnliche Talspiegel vor der

Dosis zu erreichen. Im Steady-State betrug Cl/F $7,1 \pm 1,7$ l/h/m² und die Eliminationshalbwertszeit bei pädiatrischen Patienten war 30 ± 11 h.

Ältere Patienten

Eine begrenzte Reduktion der oralen Clearance von Everolimus um 0,33 % pro Jahr wird bei Erwachsenen geschätzt (untersucher Altersrahmen 16–70 Jahre). Eine Dosisanpassung erscheint nicht notwendig.

Ethnische Faktoren

Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse der Bevölkerung ist die orale Clearance (Cl/F) bei transplantierten Patienten mit schwarzer Hautfarbe durchschnittlich um 20 % höher. Siehe Abschnitt 4.2.

Expositions-Wirkungs-Beziehung

Die durchschnittlichen Talkonzentrationen von Everolimus während der ersten 6 Monate nach der Transplantation korrelierten bei nieren- und herztransplantierten Patienten mit der Inzidenz der Biopsie-belegten akuten Abstoßung und der Thrombozytopenie (siehe Tabelle 21).

Bei lebertransplantierten Patienten ist das Verhältnis zwischen den durchschnittlichen Everolimus-Talkonzentrationen und der Inzidenz einer Biopsie-bestätigten akuten Abstoßung weniger gut definiert. Es wurde keine Korrelation zwischen einer höheren Everolimus-Dosierung und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen wie einer Thrombozytopenie beobachtet (siehe Tabelle 21).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Everolimus wurde an Mäusen, Ratten, Zergschweinen, Affen und Kaninchen ermittelt. In erster Linie wurden die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane diverser Spezies beeinträchtigt (tubuläre Degeneration in den Hoden, reduzierte Spermienzahl in den Nebenhoden, uterine Atrophie), lediglich bei Ratten waren zudem Lunge (Zunahme der Alveolarmakrophagen) und Augen (Trübungen des vorderen Nahtstrahls)

der Linse) betroffen. Geringgradige Nierenveränderungen wurden an der Ratte (Erhöhung des altersbedingten Lipofuszingehalts im tubulären Epithelium) und an der Maus (Verstärkung von Hintergrundläsionen) festgestellt. Es gab keine Anzeichen von Nierentoxizität bei Affen oder Zwergschweinen.

Spontan auftretende Begleiterkrankungen (chronische Myokarditis bei Ratten, Coxsackie-Virusinfektionen im Plasma und am Herzen des Affen, durch Kokzidienbefall des GI-Traktes bei Zwergschweinen, Hautläsionen bei Mäusen und Affen) schienen durch die Behandlung mit Everolimus verschlimmert zu werden. Diese Befunde wurden im Allgemeinen bei systemischen Expositionen beobachtet, die im therapeutischen Bereich oder darüber lagen, ausgenommen die Befunde bei Ratten, die wegen einer höheren Gewebsdistribution unterhalb der therapeutischen Exposition auftraten.

Die Kombination von Ciclosporin mit Everolimus führte zu höherer systemischer Exposition von Everolimus und erhöhter Toxizität. Es ergaben sich dadurch keine neuen Zielorgane bei der Ratte. Bei Affen wurden Blutungen und Arteriitis in verschiedenen Organen festgestellt.

In einer Studie zur männlichen Fertilität an Ratten wurde die testikuläre Morphologie ab 0,5 mg/kg und darüber beeinträchtigt. Spermienbeweglichkeit, Spermienanzahl und Plasma-Testosteronspiegel waren ab 5 mg/kg – innerhalb des therapeutischen Expositionsbereichs – erniedrigt und führten zu einer verringerten männlichen Fertilität. Es gab Hinweise auf eine Reversibilität. Die weibliche Fertilität wurde nicht beeinträchtigt, Everolimus ging jedoch in die Plazenta über und erwies sich als toxisch für den Keim. Bei Ratten verursachte Everolimus bei systemischen Expositionen unterhalb des therapeutischen Bereichs Embryo-/Fetotoxizität, die sich in Mortalität und reduziertem fetalem Gewicht manifestierte. Die Inzidenz von Skelett-Veränderungen und -Missbildungen bei 0,3 und 0,9 mg/kg (z.B. gespaltenes Brustbein) war erhöht. Bei Kaninchen zeigte sich die Embryotoxizität durch einen Anstieg der späten Resorptionen.

Genotoxische Studien, die die relevanten genotoxischen Endpunkte einschlossen, ergaben keine Hinweise auf klastogene oder mutagene Aktivität. Die Verabreichung von Everolimus bis zu zwei Jahren ergab keine Hinweise auf ein onkogenes Potenzial bei Mäusen und Ratten, wobei die höchste Dosis dem 8,6- bzw. 0,3-fachen der geschätzten klinischen Exposition entsprach.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E 321)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470 B)
Lactose-Monohydrat
Hypromellose Typ 2910
Crospovidon Typ A
Lactose, wasserfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Polyamid/Aluminium/PVC-Blisterpackung.

Packungen mit 50/60/100/250 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstr. 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

8. Zulassungsnummern

58387.00.00
58387.01.00
58387.02.00
58387.03.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Februar 2004/18. Juli 2008

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt