Certican 1 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 1,0 mg Everolimus.
Jede Tablette enthält 9 mg Lactose-Monohydrat und 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 einer Seite und „NVR“ auf der anderen Seite
0,5 mg (Durchmesser 7 mm): Prägung „CH“ auf einer Seite und „NVR“ auf der anderen Seite
0,75 mg (Durchmesser 8,5 mm): Prägung „CL“ auf einer Seite und „NVR“ auf der anderen Seite
1 mg (Durchmesser 9 mm): Prägung „CU“ auf einer Seite und „NVR“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art 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.
Dosierung
Erwachsene
Generell wird für die Nieren- und Herz-Transplantationspopulation eine anfängliche Dosierung von 0,75 mg zweimal täglich bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin empfohlen, beginnend sobald wie möglich nach der Transplantation.
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, vom individuellen Ansprechen, von einer Änderung der Begleitmedikation und vom klinischen Zustand 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 einer Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsepisode war bei nierentransplantierten Patienten mit schwarzer Hautfarbe signifikant höher als bei Nicht-Schwarzen. Es gibt begrenzte Informationen, die darauf hindeuten, dass 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 Sicherheit sind zu begrenzt, um spezifische Empfehlungen für den Gebrauch von Everolimus bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu erlauben.
Kinder und Jugendliche
Es liegen keine ausreichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen vor, die eine Anwendung von Certican nach Nierentransplantation empfehlen, weshalb keine Empfehlung zur Dosierung, Art und Dauer der Anwendung gegeben werden kann (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 über 65 Jahre ist begrenzt. Trotz der begrenzten Datenlage gibt es keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Everolimus bei Patienten zwischen 65 und 70 Jahren (siehe Abschnitt 5.2).
Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Patienten mit gestörter Leberfunktion
Die Vollblut-Talspiegel von Everolimus sollen bei Patienten mit Leberinsuffizienz engmaschig überwacht werden. Für Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse A) soll die Dosierung auf circa zwei Drittel der normalen Dosierung reduziert werden, für Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (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 nächste verfügbare Tablettenstärke sind wie folgt aufgeführt:

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

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-Verträglichkeits-Analyse wurde für Patienten mit einem Vollblut-Talspiegel von Everolimus ≥3,0 Nanogramm/ml sowohl nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation eine geringere Inzidenz von Biopsie-bestätigten 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 sollen Dosisanpassungen von Certican auf einer Talblutspiegel-Bestimmung basieren, die mehr als 4 bis 5 Tage nach der letzten Dosisanpassung erfolgte. Aufgrund einer Wechselwirkung zwischen Ciclosporin und Everolimus können die Blutspiegel von Everolimus fallen, wenn die Ciclosporin-Exposition deutlich sinkt (d. h. Talblutspiegel <50 Nanogramm/ml).
Patienten mit Leberinsuffizienz sollten vorzugsweise auf Talblutspiegel im oberen Bereich des 3 – 8 Nanogramm/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 Nierentransplantation

Es soll keine Langzeittherapie mit Certican in Kombination mit einer vollen Dosis von Ciclosporin erfolgen. Mit Certican behandelte Nieren-Transplantationspatienten, deren Exposition gegenüber Ciclosporin verringert wird, zeigen eine verbesserte Nierenfunktion. Aufgrund der Erfahrungen aus der Studie A2309 sollte mit der Reduktion der Ciclosporin-Exposition unverzüglich nach der Transplantation mit den folgenden empfohlenen Bereichen für Talvollblutspiegel begonnen werden:

Tabelle 2: Nierentransplantation: empfohlene Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel

Zielbereich Ciclosporin C_0 (Nanogramm/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.)
Vor einer Dosisreduktion von Ciclosporin soll bestätigt werden, dass die Vollblut-Tal-Konzentration von Everolimus im Steady-State 3 Nanogramm/ml oder darüber beträgt.
Es liegen begrenzte Daten über eine Dosierung von Certican bei Ciclosporin-Tal-Konzentrationen unterhalb von 50 Nanogramm/ml, oder C2-Spiegeln unterhalb von 350 Nanogramm/ml bei Patienten vor, die bereits vor längerer Zeit transplantiert wurden. Falls ein Patient die Reduktion der Ciclosporin-Exposition nicht verträgt, soll die Fortsetzung der Certican-Therapie überdacht werden.

Dosierungsempfehlung für Ciclosporin nach Herztransplantation

Bei Patienten, deren Herztransplantation schon länger zurück liegt, sollte die Dosierung von Ciclosporin soweit wie tolerierbar reduziert werden, um die Nierenfunktion zu verbessern. Sollte die Nierenfunktion sich weiter verschlechtern oder die berechnete Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min absinken, soll das Behandlungsschema angepasst werden. Für Herztransplantationspatienten kann die Ciclosporin-Dosierung auf den Ciclosporin-Vollblut-Talkonzentrationen basieren. Siehe Abschnitt 5.1, wo Erfahrungen mit verminderten Ciclosporin-Vollblut-Talkonzentrationen beschrieben sind.
Für Herz-Transplantationen 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 soll sichergestellt werden, dass die Vollblut-Tal-Konzentration von Everolimus im Steady State mindestens 3 Nanogramm/ml beträgt.

Dosierungsempfehlung für Tacrolimus nach Lebertransplantation:

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

Überempfindlichkeit gegen Everolimus, Sirolimus oder einen 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 verabreicht. Die Kombination von Certican mit anderen als den hier genannten Immunsuppressiva wurde nicht ausreichend untersucht.
Certican wurde an Patienten mit hohem immunologischen Risiko nicht ausreichend untersucht.

Kombination mit Thymoglobulin-Induktion

Besondere 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 oder parasitär). Zu diesen Infektionen zählen BK-Virus-assoziierte Nephropathien und JC-Virus-assoziierte progressive multiple Leukoenzephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oft mit hohen immunsuppressiven Gesamtbelastungen verbunden und können zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Zuständen führen, die die Ärzte bei der Differenzialdiagnose immunsupprimierter Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen in Betracht ziehen sollten. Es wurde von tödlichen Infektionen und Sepsis 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 längeren 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, Chinidin oder Mutterkornalkaloid-Derivate), sollte der Patient hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen, die in der Fachinformation 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, Telithromycin, Ritonavir) und -Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin) wird nicht empfohlen, solange nicht der Nutzen die Risiken überwiegt.
Es wird empfohlen, die Vollblut-Talspiegel von Everolimus zu überwachen, sobald Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 gleichzeitig angewendet werden, und 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 Bildung von Lymphomen oder andere maligne 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 sollen regelmäßig auf die Bildung von Haut-Neoplasmen überwacht werden und angewiesen werden, die Exposition gegenüber UV-Licht und Sonnenlicht zu minimieren und geeigneten Sonnenschutz zu verwenden.

Hyperlipidämie

Die Einnahme von Certican mit Ciclosporin-Mikroemulsion oder Tacrolimus bei Transplantations-Patienten wurde mit erhöhten Serum-Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegeln in Verbindung gebracht, die eine Behandlung erfordern können. Patienten, die Certican erhalten, sollen wegen einer Hyperlipidämie überwacht werden und, falls nötig, mit lipidsenkenden Arzneimitteln und entsprechenden diätetischen Maßnahmen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Nutzen-Risiko-Abwägung soll bei Patienten mit bekannter Hyperlipidämie vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie unter Einschluss von Certican erfolgen. Ebenso soll das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Dauertherapie mit Certican für Patienten mit schwerer refraktärer Hyperlipidämie erneut überdacht werden.
Patienten, die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und/oder Fibrate einnehmen, sollen wegen möglicher Entwicklung von Rhabdomyolyse und anderen Nebenwirkungen überwacht werden, die in den Fachinformationen der (des) jeweiligen Arzneimittel(s) aufgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Angioödeme

Certican wird mit der Entwicklung von Angioödemen 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 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 soll 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 bekannterweise einen negativen Effekt auf die Nierenfunktion haben, soll 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 immunsuppressiven 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, welche eine weitere chirurgische Nachsorge erfordern. 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 von CNI-induziertem hämolytisch-urämischem Syndrom/thrombotisch thrombozytopenischer Purpura/thrombotischer Mikroangiopathie erhöhen.

Impfungen

Immunsupressiva können die Immunantwort bei Impfungen herabsetzen. Während der Behandlung mit Immunsupressiva, einschließlich Everolimus, können Impfungen weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen muss vermieden werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Nicht infektiöse Pneumonitis

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

Neuauftreten eines Diabetes mellitus

Certican erhöht das Risiko eines Neuauftretens 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 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 Multisubstanz-Efflux-Pumpe P-Glykoprotein (PgP). Die Resorption und darauffolgende 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 Blutkonzentrationen von Everolimus erhöhen. In vitro erwies sich Everolimus als kompetitiver Inhibitor von CYP3A4 und als gemischter Inhibitor von CYP2D6. Alle Studien zur In-vivo-Wechselwirkung wurden ohne begleitende Ciclosporin-Gabe durchgeführt.

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 bezüglich gemeinsamer Anwendung***
Starke CYP3A4/PgP-Inhibitoren		
Ketoconazol	AUC ↑15,3-faches (Bereich 11,2-22,5) C_{max} ↑4,1-faches (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-faches (Bereich 2,0-12,6) C_{max} ↑2,0-faches (Bereich 0,9-3,5)	Everolimus-Vollblut-Talspiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4/PgP-Inhibitoren und nach deren Absetzen immer überwacht werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung von mäßigen CYP3A4- oder PgP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist entsprechende Vorsicht geboten.
Imatinib	AUC ↑3,7-faches C_{max} ↑2,2-faches	
Verapamil	AUC ↑3,5-faches (Bereich 2,2-6,3) C_{max} ↑2,3-faches (Bereich 1,3-3,8)	
Ciclosporin oral	AUC ↑2,7-faches (Bereich 1,5-4,7) C_{max} ↑1,8-faches (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 stark unterschiedlich).	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.

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 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 Plasma. Diese Ergebnisse können jedoch nicht auf andere HMG-CoA-Reduktase- Hemmer übertragen werden. Patienten sollen auf die Entwicklung einer Rhabdomyolyse oder anderer Nebenwirkungen 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 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 Verfügbarkeit von systemisch verabreichten CYP3A4-Substraten nicht angenommen. Wenn Certican zusammen mit oralen CYP3A4-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite eingenommen wird (z.B. Pimozid, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Chinidin oder Mutterkornalkaloid-Derivate), sollte der Patient hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen, die in der Fachinformation des oralen CYP3A4-Substrates beschrieben sind, überwacht werden.

Impfungen:

Immunsuppressiva können die Immunantwort bei Impfungen herabsetzen. Während der Behandlung mit Immunsuppressiva einschließlich Everolimus können Impfungen weniger wirksam sein. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen muss vermieden werden.

Kinder und Jugendliche:

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 darf schwangeren Frauen nicht verabreicht werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko für den Fetus. Frauen im gebärfähigen Alter sollen angewiesen werden, effektive Verhütungsmethoden anzuwenden solange sie Certican erhalten und bis zu 8 Wochen nachdem die Behandlung beendet wurde.

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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Das Auftreten von Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen 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 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Certican zurückzuführen sind, und die während der klinischen Studien der Phase III beobachtet wurden. Sofern nicht anders 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 (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 ihrer Häufigkeit 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)

Tabelle 4: Nebenwirkungen, möglicherweise oder wahrscheinlich bedingt durch Certican

Körpersystem	***Häufigkeit***	***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/hämolytisches urämisches Syndrom)
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Männlicher Hypogonadismus (Testosteron gesenkt, 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	Lymphozele[4], Epistaxis, Nierentransplantatthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Pleuraerguss[1], Husten[1], Dyspnoe[1]
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung[5]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
	Häufig	Pankreatitis, Stomatitis/ Ulzerationen im Mund, oropharyngeale Schmerzen,
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Nicht-infektiöse Hepatitis, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Angioödem[6], Akne, Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen	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 häufig
2 bei Herz- und Lebertransplantation häufig
3 bei Herztransplantation
4 bei Nieren- und Herztransplantation
5 Eine SMQ(Standardised MeDRA 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 erhielten
7 bei Nierentransplantation
8 γ-GT, AST, ALT erhöht

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Präklinische toxikologische Studienhaben gezeigt, dass Everolimus die Spermatogenese reduzieren kann; die männliche Infertilität muss als potenzielles Risiko bei einer längeren 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 betrafen und 0,60% Lymphome oder lymphoproliferative Erkrankungen entwickelten.

Bei Patienten, die Rapamycin samt seinen Derivaten, Certican eingeschlossen, erhielten, traten Fälle von interstitieller Lungenerkrankung einschließlich intraparenchymale Entzündung der Lungen (Pneumonitis) und/oder Fibrosen mit nicht-infektiöser Ätiologie, von denen manche tödlich waren, auf. Nach Absetzen von Certican und/oder zusätzlicher Gabe von Glucocorticoiden bilden sich diese Erkrankungen meist zurück. 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.

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

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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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. Transplantations-Patienten erhielten Einzeldosen bis zu 25 mg bei akzeptabler akuter Verträglichkeit.
Bei allen Fällen von Überdosierung sollen 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 Proliferationssignals, verhindert die Abstoßung allogener Transplantate bei Nagetieren und im nicht-humanen Primatenmodell für Allotransplantationen. Es übt seine immunsuppressive Wirkung aus, indem es die Proliferation, und damit die klonale Expansion, der Antigen-aktivierten T-Zellen hemmt, welche durch die T-Zell-spezifischen 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 getriggert wird, und welcher normalerweise zur Zellproliferation führt. Die Blockade dieses Signals durch Everolimus führt zu einem Verweilen der Zellen im G1-Stadium des Zellzyklus.
Auf molekularer Ebene bildet Everolimus einen Komplex mit dem zytoplasmatischen Protein FKBP-12. Bei 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 nahe, dass der Everolimus-FKBP- Komplex an FRAP bindet und dadurch dessen Funktion beeinflusst. FRAP ist ein regulierendes Schlüsselprotein, welches den Zellmetabolismus, das Wachstum und die Proliferation regelt.
Die Unterbindung der FRAP-Funktion erklärt somit die durch Everolimus hervorgerufene Unterbrechung des Zellzyklus.
Everolimus hat also einen anderen Wirkmechanismus als Ciclosporin. In den präklinischen Modellen zur Allotransplantation war die Kombination von Everolimus mit Ciclosporin wirksamer als eine der beiden Substanzen allein.
Die Wirkung von Everolimus beschränkt sich nicht auf die T-Zellen. Es hemmt im Allgemeinen die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation von hämatopoetischen wie auch nicht- hämatopoetischen Zellen, wie z. B. jene der vaskulären glatten Muskelzellen. Die durch Wachstumsfaktoren stimulierte Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen, welche durch eine Läsion der Endothelialzellen getriggert wird und zur Bildung einer Neointima führt, spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der chronischen Abstoßung. Präkli-

nische Studien mit Everolimus am Allotransplantationsmodell zeigten eine Hemmung der Bildung der Neointima in der Aorta von Ratten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nierentransplantation

Certican in konstanten Dosen von 1,5 mg bzw. 3 mg/Tag in Kombination mit Standard-Dosierungen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden wurde in zwei Phase-III-Studien an erwachsenen De-novo-Nierentransplantierten untersucht (B201 und B251).

Mycofenolatmofetil (MMF) 1 mg zweimal täglich wurde als Vergleich gegeben. 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 Studie 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 Transplantat-Funktion mit erhöhten Serumkreatinin-Werten wurde häufiger bei jenen Patienten beobachtet, die Certican in Kombination mit einer vollen Dosis Ciclosporin- Mikroemulsion erhielten, als bei den MMF-Patienten. Man nimmt an, dass dieser Effekt durch die erhöhte Ciclosporin-Nephrotoxizität hervorgerufen wird. 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 Nanogramm/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 Verträglichkeit von Certican 1,5 mg und 3 mg/Tag (Startdosierung, gefolgt von einer Dosierung, welche auf einer Ziel-Tal-Konzentration von ≥3 Nanogramm/ml basiert) in Kombination mit reduzierter Ciclosporin-Exposition evaluierten. In beiden Studien wurde die Nierenfunktion erhalten, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen. Allerdings gab es in diesen Studien keinen Vergleichsarm ohne Certican. Eine multizentrische, randomisierte, unverblindete, 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 (randomisiert), 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/Tag, zweimal täglich verabreicht, nachträglich ab Tag 5 modifiziert, um die Everolimus-Zieltalblutspiegel von jeweils 3-8 Nanogramm/ml und 6-12 Nanogramm/ml zu halten. Die Mycophenolsäure-Dosierung betrug 1,44 g/Tag. Die Ciclosporin-Dosierungen wurden angepasst, um die Bereiche der Zieltalblutspiegel wie in Tabelle 6 aufgeführt zu halten. Die tatsächlich gemessenen Werte der Everolimus- und Ciclosporin-Blutkonzentration (C_0 und C_2) sind in Tabelle 7 dargestellt.

Obwohl das höhere Certican-Dosierungsregime genauso wirksam war wie das niedrigere Dosierungsregime, war das Gesamtsicherheitsprofil schlechter und folglich wird das höhere Dosierungsregime nicht empfohlen. Das niedrige Dosierungsregime ist das für Certican empfohlene (siehe Abschnitt 4.2).

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 (Nanogramm/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 C_0 = Talspiegel, C_2 = Wert $_2$ Stunden nach der letzten Dosis			

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war eine zusammengesetzte Versagensvariable (Biopsie- belegte akute Abstoßung, Transplantatverlust, Tod oder loss-to-follow-up). Das Ergebnis ist in Tabelle 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 (1º Kriterium)	19,1 (53)	25,3 (70)	16,8 (47)	21,5 (60)	18,8 (52)	24,2 (67)
Differenz % (Certican - MPA)	0,4%	1,1%	-1,9%	-2,7%	-	-
95% CI	(-6,2, 6,9)	(-6,1, 8,3)	(-8,3, 4,4)	(-9,7, 4,3)	-	-
Individuelle Endpunkte (2º 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 (2º 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, 1º = primäres, 2º = sekundäres, CI = Konfidenzintervall,
Nicht-Unterlegenheitsgrenze 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 einen Protein/Kreatinin Quotient im Urin untersucht (siehe Tabelle 10). Ein Konzentrationseffekt bezogen auf die Proteinuriespiegel und Everolimus-Talspiegel hat sich besonders bei Werten von C_{min} über 8 Nanogramm/ml gezeigt.

Nebenwirkungen, die in dem empfohlenen (niedrig-dosierten) Certican-Regime häufiger berichtet worden als in der MPA-Kontrollgruppe, sind oben berücksichtigt worden (Tabelle 4). 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%).

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/1,73m²)	54,6	51,3	52,2
Differenz im Mittel (Everolimus - MPA)	2,37	-0,89	-
95% CI	(-1,7, 6,4)	(-5,0, 3,2)	-

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

Tabelle 10 Studie A2309: Protein/Kreatinin Quotient

		Kategorie der Proteinurie (mg/mmol)			
		normal % (n) (<3,39)	***mild %*** (n) (3,39-<33,9)	***sub-nephrotisch %*** (n) (33,9-<339)	***nephrotisch %*** (n) (>339)
	Behandlung				
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)

Herztransplantation

In einer kardialen Phase-III-Studie (B253) wurden zwei 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 ≥ ISHLT Grad 3A, akuter Abstoßung in Verbindung mit hämodynamischer Beeinträchtigung, Verlust des Transplantats, Tod 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 ≥ISHLT Grad 3A im Monat 6 war 27,8% in der 1,5 mg/Tag-Gruppe, 19% in der 3 mg/Tag-Gruppe und 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 vorliegen, waren beide Dosierungen von Certican statistisch signifikant wirksamer als AZA zur Vorbeugung der Transplantat-Vaskulopathie (definiert als Ansteigen der maximalen Intimadicke von ≥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, offenen Studie an de novo herztransplantierten Patienten, wurde Certican in Kombination mit reduzierten Ciclosporin-Mikroemulsion-Dosen und Kortikosteroiden verglichen mit Mycofenolatmofetil (MMF) und Standarddosen von Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden. Die Certicangabe wurde mit 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:

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

Ciclosporin Ziel-Talkonzentrationen (C0)	***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

Die tatsächlich gemessenen Blutspiegel werden in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 12 Studie A2411: Zusammenfassende Statistik der Ciclosporin A (CsA)- Blutspiegel* (Mittelwert ± 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-Talspiegel (C0)

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

Tabelle 13 Studie 2411: Änderung der Kreatinin-Clearance während der Studie (Patienten mit paarweisen Werten)

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

* schließt Patienten mit Werten sowohl zum Ausgangs-Zeitpunkt als auch bei der Visite ein

Tabelle 14 Studie 2411: Wirksamkeitsereignisraten (Inzidenzen in der ITT Population)

Wirksamkeitsendpunkt	*Certican n=92*	*MMF n=84*	***Unterschied der Ereignisraten Mittelwert (95% CI)***
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%)	-

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

In der Studie A2310, einer Phase III, multizentrischen, offenen 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-Zieltalblutspiegel von 3-8 Nanogramm/ml bzw. 6-12 Nanogramm/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 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.

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

Kontrolltermine	***Certican 1,5 mg/niedrig dosiertes CsA n=279***		***MMF 3 g/CsA-Standarddosis n=268***
	Everolimus (C_0 Nanogramm/ml)	***Ciclosporin (C_0 Nanogramm/ml)***	
Tag 4	5,7 (4,6)	153 (103)	151 (101)
Monat 1	5,2 (2,4)	247 (91)	269 (99)
Monat 3	5,4 (2,6)	209 (86)	245 (90)
Monat 6	5,7 (2,3)	151 (76)	202 (72)
Monat 9	5,5 (2,2)	117 (77)	176 (64)
Monat 12	5,4 (2,0)	102 (48)	167 (66)

Zahlen sind die Mittelwerte (Standardabweichung) der gemessenen Werte mit C_0 = Talspiegel

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

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

	Certican 1,5mg n=279	***MMF n=271***
Wirksamkeitsendpunkte	n (%)	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

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 insbesondere bei Patienten nachweisbar, 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 m^2 (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 ersichtlich (siehe auch Abschnitt 4.2).

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

Zusätzlich wird der Unterschied hauptsächlich durch eine Differenz gesteuert, die während des ersten Monats nach Transplantation auftritt, wenn die Patienten sich 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 Protein/Kreatinin-Quotient gemessen in Spontanurinproben, tendierte bei den mit Certican behandelten Patienten 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. Es wurde eine geringere Rate an viralen Infektionen bei Certican-behandelten Patienten berichtet, hauptsächlich resultierend aus einer niedrigeren Berichtsfrequenz 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 Nanogramm/ml im Arm Certican plus niedrig dosiertes Tacrolimus zu erreichen. Anschließend wurde die Tacrolimus-Dosierung angepasst, um Zieltalblutspiegel zwischen 3–5 Nanogramm/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 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 bei 24 Monaten beobachtet (siehe Tabelle 18).

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

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***	
	12 Monate	***24 Monate***	***12 Monate***	***24 Monate***
Zahl des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAR*, Transplantatverlust oder Tod) von der Randomisierung bis Monat 12/24	16	24	23	29
KM-Schätzung der Inzidenzrate des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAR*, Transplantatverlust oder Tod) im Monat 12/24	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 (EVR+Reduziertes TAC – Kontrollarm = 0) (kein Differenztest)	0,230	0,452		
P-Wert des Z-Tests (EVR+Reduziertes TAC - Kontrollarm ≥ 0,12) (Nicht-Unterlegenheits-Test)	<0,001	<0,001		

* tBPAR = behandelte Biopsie-belegte akute Abstoßung

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

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
BPAR[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
tBPAR[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 BPAR = Biopsie-belegte akute Abstoßung;
2 tBPAR = behandelte Biopsie-belegte akute Abstoßung.
* Alle P-Werte sind für zweiseitige Tests und wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 verglichen.

Der Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Änderung der eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m^2] zum Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 30) bis Monat 12 und 24 zeigte eine Überlegenheit der Nierenfunktion für den Certican + reduzierten Tacrolimus-Arm (siehe Tabelle 20).

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 +Standardfehler)***	***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 Mittelwert, 97.5% Konfidenzintervalle und P-Werte sind aus einem ANCOVA- Modell, welches 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/1,73m^2, auf einseitigem 0.0125-Niveau.
P-Wert (2): Überlegenheitstest auf zweiseitigem 0.025-Niveau.

Kinder und Jugendliche

Es gibt zu wenig Daten zur Anwendung von Certican bei Kindern und Jugendlichen bei Nierentransplantation, um eine Empfehlung zur Anwendung auszusprechen (siehe Abschnitt 4.2). Bei pädiatrischen Leber-Transplantationspatienten sollte Certican nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierentransplantation

Bei pädriatrischen Empfängern von allogenen Nierentransplantaten (1-18 Jahre alt, 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 Kortikosteroiden (ausschleichen bis Monat 6 nach Transplantation) mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit der Standard-Dosierung Tacrolimus verglichen. Die Wirksamkeit von Certican mit reduzierter Tacrolimus-Dosierung und ausschleichen von Kortikosteroiden war vergleichbar zu jener von Mycophenolatmofetil mit Standard-Dosierung Tacrolimus 13,3% (2/15) versus 6,7% (1/15) für das Verfehlen des kombinierten primären Wirksamkeitsendpunkts durch Biopsie gesicherte akute Abstoßung, Transplantatverlust und Tod. Es traten keine Transplantatverluste oder Todesfälle auf. Extrapolierte Daten aus adulten Certican-Nierentransplantationsstudien gegenüber pädiatrischen Certican-Studiendaten und Literaturdaten zeigten, dass der primäre kombinierte Wirksamkeitsendpunkt niedriger war als jener der bei Erwachsenen beobachtet wurde. Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) berechnet und war bei Certican numerisch besser im Vergleich zu Mycophenolatmofetil mit der Standarddosierung Tacrolimus. Der durchschnittliche Unterschied der eGRF war zwischen den Gruppen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Monat 12 bei 7,2 ml/min./1,73m^2.

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 Mundfäule (Stomatitis mit Aphthen), 1 posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD), 1 erhöhte Triglyzeridwerte im Blut, 1 Transplantatabstoßung, 1 Widerruf der Studienteilnahme, 1 administrative Gründe; in der Kontrollgruppe: 1 erhöhte Kreatinin/Tacrolimus Toxizität. Zwei Patienten in der Certican-Gruppe gegenüber einem Patienten in der Kontollgruppe erfuhren eine Biopsie-gesicherte akute Abstoßungsreaktion.

Lebertransplantation
Bei pädriatrischen Empfängern von Lebertransplantaten (im Alter von 1 Monat – 18 Jahren; n=25), die entweder ein komplettes oder technisch modifiziertes Lebertransplantat eines verstorbenen oder lebenden Spenders erhielten, wurde Certican zusammen mit reduzierter Tacrolimus- oder Cylosporin-Dosierung in einer 12-monatigen, multizentrischen, einarmigen Studie untersucht. Basierend auf dieser Studie mit Extrapolation der Studiendaten auf jene bei Erwachsenen, ist die Wirksamkeit von Certican zusammen mit reduzierter Tacrolimus- oder Cylosporin-Dosierung vergleichbar zu Daten, die bei Erwachsenen für den zusammengesetzten primären Wirksamkeitsendpunkt beobachtet wurden - eine durch eine Biopsie nachgewiesene akute Abstoßung, Verlust des Transplantates 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 mit Certican höher (9,1 ml/min./1,73 m^2), verglichen mit der Rate die bei Erwachsenen unter Certican-Behandlung beobachtet wurde (8,5 ml/min./1,73 m^2 gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 20)).
Bei lebertransplantierten Kindern wurde kein negativer Einfluss auf das Wachstum oder den sexuellen Reifungsprozess beobachtet, allerdings traten, verglichen mit der Literatur zu Daten bei Erwachsenen, höhere Raten ernsthafter Infektionen und gastrointestinale Erkrankungen (speziell Gastroenteritis, Erbrechen, Durchfall und Entzündungen der Mundschleimhaut) auf. Die Inzidenz lymphoproliferativer Erkrankungen (PTLD) nach Transplantation war in der Altersgruppe der Kinder 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 Anwendungsempfehlung zu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Verabreichung treten die Everolimus-Spitzenkonzentrationen 1 bis 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 0,90 (90% CI 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, soll Certican entweder immer mit oder immer ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung
Die Verteilung von Everolimus zwischen Blut und Plasma ist konzentrationsabhängig. Im Bereich 5 bis 5000 Nanogramm/ml liegt sie zwischen 17% und 73%. Bei gesunden Probanden und Patienten mit moderater Einschränkung der Leberfunktion beträgt die Plasmaproteinbindung etwa 74%. Das Verteilungsvolumen assoziiert mit der terminalen Phase (Vz/F) bei nierentransplantierten Maintenance-Patienten 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 festgestellt, darunter drei monohydroxylierte Metaboliten, zwei hydrolytische ringoffene Metaboliten und ein Phosphatidylcholinkonjugat 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 Gesamtaktivität von Everolimus beisteuern

Elimination
Nach Verabreichung einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Everolimus an transplantierte Patienten, die Ciclosporin erhielten, 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 Herz-transplantierten 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 die C_{max} durchschnittlich 11,1 ± 4,6 bzw.20,3 ± 8,0 Nanogramm/ml und die AUC durchschnittlich 75 ± 31 bzw. 131 ± 59 ng.h/ml. Bei 0,75 und 1,5 mg zweimal täglich liegen die Tal-Blutspiegel vor der Dosierung (C_{min}) zwischen 4,1 ± 2,1 bzw. 7,1 ± 4,6 Nanogramm/ml. 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 (Vc/F) beträgt 110 l (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 mittelschwerer 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 bzw. schwerer Leberinsuffizienz 52, 59 bzw. 78 Stunden. Die verlängerten Halbwertszeiten verzögern die Zeit bis zum Erreichen der Steady State-Blutspiegel von Everolimus.
Nierenfunktionsstörung:
Eine Nierenfunktionsstörung nach der Transplantation (Cl_{Cr} 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/m^2 (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 ± 2,4 ng/ml, die C_{max} war 18,2 ±5,5 ng/ml und die AUC 118 ± 28 ng.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 ± 1,7 l/h/m^2 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 wurde bei Erwachsenen angenommen (untersuchter 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.
Exposition-Wirkungs-Beziehung: Die durchschnittlichen Talblutspiegel von Everolimus während der ersten 6 Monate nach der Transplantation korrelierten bei Nieren- und Herz-transplantierten Patienten mit der Inzidenz der Biopsie-belegten akuten Abstoßung und der Thrombozytopenie (siehe Tabelle 21 unten).
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 Nebenwirkungen wie einer Thrombozytopenie beobachtet (siehe Tabelle 21).
Tabelle 21: Expositions-Wirkungs-Beziehung für Everolimus bei transplantierten Patienten

Nierentransplantation:					
Talspiegel (ng/ml)	≤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 x 10^9/l)	10%	9%	7%	14%	17%
Herztransplantation:					
Talspiegel (ng/ml)	≤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 x 10^9/l)	5%	5%	6%	8%	9%
Lebertransplantation					
Talspiegel (Nanogramm/ml)	≤3		3-8		≥ 8
Keine tBPAR	88%		98%		92%
Thrombozytopenie (≤ 75 x 10^9/l)	35%		13%		18%

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Das präklinische Sicherheitsprofil von Everolimus wurde an Mäusen, Ratten, Zwergschweinen, Affen und Kaninchen ermittelt. In erster Linie wurden die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane diverser Spezies beeinflusst (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 Nahtsterns der Linse) betroffen. Geringfügige Nierenveränderungen wurden bei Ratte (Erhöhung des altersbedingten Lipofuszingehalts im tubulären Epithelium) und Maus (Verschlimmerung von Hintergrundläsionen) festgestellt. Es gab keine Anzeichen von Nierentoxizität bei Affen oder Zwergschweinen.

Spontan auftretende Begleiterkrankungen (chronische Myokarditis bei Ratten, Coxsackie-Virusinfektionen in Blutplasma und Herz bei Affen, durch Kokzidien verursachte parasitäre Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei Zwergschweinen, Hautläsionen bei Mäusen und Affen) wurden durch die Behandlung mit Everolimus verschlimmert. Diese Befunde wurden im Allgemeinen bei systemischen Expositionen beobachtet, die im therapeutischen Bereich oder darüber lagen. Davon ausgenommen waren Ratten, bei denen die Befunde wegen einer höheren Gewebsdistribution unterhalb der therapeutischen Exposition auftraten.
Die Kombination von Ciclosporin mit Everolimus führte zu höheren systemischen Expositionen von Everolimus und verstärkter Toxizität. Es ergaben sich dadurch keine neuen Zielorgane bei Ratten. Bei Affen wurden Blutungen und Arteriitis in verschiedenen Organen festgestellt.
Bei einer Studie zur männlichen Fertilität bei Ratten wurde die testikulare Morphologie ab 0,5 mg/kg und darüber beeinträchtigt. Spermienbeweglichkeit, Spermienanzahl und Plasma-Testosteronspiegel waren ab 5 mg/kg – innerhalb des therapeutischen Expositionsbereichs – gesenkt und führten zu einer verringerten männlichen Fertilität. Die Reversibilität wurde bewiesen. Die weibliche Fertilität wurde nicht beeinträchtigt, Everolimus geht jedoch in die Plazenta über und erwies sich als toxisch für den Fetus. 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-Deformationen 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, zeigten keine Beweise für klastogene oder mutagene Aktivität. Die Verabreichung von Everolimus bis zu zwei Jahren ergab keine Hinweise auf onkogenes Potenzial bei Mäusen und Ratten, wobei die höchste Dosis der 8,6 bzw. 0,3fachen geschätzten klinischen Exposition entsprach.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (E 321)
Magnesiumstearat (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-Blister.
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, Wien

8. Zulassungsnummer

1–25274

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

2. März 2004 / 18.Juli 2008

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.