

**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 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

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

**Tabelle 1 Certican-Dosisreduzierung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

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

bid = zweimal täglich

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-gesicherten 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**

Certican sollte bei nierentransplantierten und lebertransplantierten pädiatrischen Patienten nicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Certican bei herztransplantierten pädiatrischen Patienten wurde nicht untersucht (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 beeinträchtigter 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 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 Dosis titration 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 Nachweisgrenzen für die Messung von niedrigen Ciclosporin- oder Tacrolimus-Konzentrationen wird empfohlen.

Certican hat eine geringe therapeutische Breite (Narrow Therapeutic Index, NTI), was Dosisanpassungen für ein therapeutisches Ansprechen erforderlich machen kann. 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 ng/ml erreichten, sowohl nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantationen eine geringere Inzidenz von Biopsie-gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen gefunden als bei Patienten, deren Talblutspiegel unter 3,0 ng/ml lagen. Die empfohlene Obergrenze des therapeutischen Bereichs ist 8 ng/ml. Expositionen über 12 ng/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 der Wechselwirkung zwischen Ciclosporin und Everolimus können die Blutspiegel von Everolimus fallen, wenn die Ciclosporin-Exposition deutlich reduziert wird (d. h. Talblutspiegel < 50 ng/ml).

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

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

#### Dosierungsempfehlung für Ciclosporin nach Nierentransplantation

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 Vollblut-Talspiegel begonnen werden:

Siehe Tabelle 2

Vor einer Dosisreduktion von Ciclosporin sollte sichergestellt werden, dass der Vollblut-Talspiegel von Everolimus im Steady State 3 ng/ml oder darüber beträgt.

Es liegen begrenzte Daten über eine Dosierung von Certican bei Ciclosporin-Talblutspiegeln unterhalb von 50 ng/ml oder C<sub>2</sub>-Werten unterhalb von 350 ng/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 Herztransplantation

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 dem Ciclosporin-Vollblut-Talspiegel basieren. Siehe Abschnitt 5.1, wo Erfahrungen mit verminderten Ciclosporin-Blutkonzentrationen beschrieben sind.

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

Vor der Dosisreduzierung von Ciclosporin sollte sichergestellt werden, dass der Vollblut-Talspiegel von Everolimus im Steady State 3 ng/ml oder darüber beträgt.

#### Dosierungsempfehlung für Tacrolimus nach Lebertransplantation

Bei Leber-Transplantationspatienten soll die Dosierung von Tacrolimus reduziert werden, um die Calcineurin-Inhibitor-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<sub>0</sub>) von 3–5 ng/ml, reduziert

**Tabelle 2 Nierentransplantation: empfohlene Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel**

| Zielbereich Ciclosporin C <sub>0</sub> (ng/ml) | Monat 1 | Monat 2–3 | Monat 4–5 | Monat 6–12 |
|--|---------|-----------|-----------|------------|
| Certican-Gruppen                               | 100–200 | 75–150    | 50–100    | 25–50      |

(Gemessene C<sub>0</sub>- und C<sub>2</sub>-Spiegel sind in Abschnitt 5.1 zu finden.)

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 oder 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 einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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-Induktionstherapie

Strenge Vorsicht wird bei der Anwendung der Thymoglobulin-(Kaninchen-Anti-Thymozyten-Immunglobulin-)Induktionstherapie und dem Certican-Ciclosporin-Steroid-Therapieempfehlung 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 Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multiple Leukenzephalopathie (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 Sepsen bei Patienten berichtet, die mit Certican behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

In den klinischen Studien mit Certican wurde eine antimikrobielle Prophylaxe gegen *Pneumocystis-jirovecii*(*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-Vollblut-Talspiegel (C<sub>0</sub>) 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 so lange 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 Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein (P-gp)

Die gleichzeitige Gabe von starken Inhibitoren von CYP3A4 und/oder der Multidrug-Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp) (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Ritonavir) kann zu

einer Erhöhung der Blutspiegel von Everolimus führen und wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt das Risiko.

Die gleichzeitige Gabe von starken Induktoren von CYP3A4 und/oder P-gp (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin) wird nicht empfohlen, außer der Nutzen überwiegt das Risiko.

Wenn die gleichzeitige Gabe von Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 und/oder P-gp nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, die Vollblut-Talblutspiegel von Everolimus und den klinischen Zustand des Patienten zu überwachen, sobald diese gleichzeitig mit Everolimus angewendet werden sowie nach deren Absetzen. Möglicherweise ist eine Anpassung der Everolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Lymphome und andere Malignitäten

Patienten, die eine Therapie mit immun-suppressiven 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 behandelt werden und entsprechende diätetische Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Nutzen-Risiko-Abwägung sollte bei Patienten mit bekannter Hyperlipidämie vor Beginn einer immun-suppressiven Therapie auch für 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 jeweiligen Arzneimittel aufgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Angioödeme

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 Nierenfunktionsstörung

Bei nieren- und herztransplantierten Patienten erhöht Certican zusammen mit maximalen Ciclosporin-Dosen das Risiko einer Nierenfunktionsstörung. 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 Calcineurin-Inhibitor (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 häufig innerhalb der ersten 30 Tage nach der Transplantation berichtet.

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 der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem 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 (P-gp). 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

Tabelle 3 Wirkungen anderer Wirkstoffe auf Everolimus

| Wirkstoff nach Wechselwirkung  | Wechselwirkung – Veränderung des AUC/C <sub>max</sub> von Everolimus<br>Quotient des geometrischen Mittel<br>(untersuchter Bereich) | Empfehlung zur gemeinsamen Anwendung   |
|--|---|--|
| <b>Starke CYP3A4/P-gp-Inhibitoren</b>                                  |   |  |
| Ketoconazol  | AUC ↑15,3-fach<br>(Bereich 11,2–22,5)<br>C <sub>max</sub> ↑4,1-fach<br>(Bereich 2,6–7,0)  | Gemeinsame Anwendung mit starken CYP3A4/P-gp-Inhibitoren wird nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko.   |
| Itraconazol, Posaconazol,<br>Voriconazol                               | Nicht untersucht. Starke Erhöhung des Everolimus-Spiegels ist zu erwarten.  |  |
| Telithromycin, Clarithromycin  |   |  |
| Nefazodon  |   |  |
| Ritonavir, Atazanavir, Saquinavir,<br>Darunavir, Indinavir, Nelfinavir |   |  |
| <b>Mäßige CYP3A4/P-gp-Inhibitoren</b>                                  |   |  |
| Erythromycin   | AUC ↑4,4-fach<br>(Bereich 2,0–12,6)<br>C <sub>max</sub> ↑2,0-fach<br>(Bereich 0,9–3,5)  | Everolimus-Vollblut-Talspiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4/P-gp-Inhibitoren und nach deren Absetzen immer überwacht werden.  |
| Imatinib   | AUC ↑3,7-fach<br>C <sub>max</sub> ↑2,2-fach   |  |
| Verapamil  | AUC ↑3,5-fach<br>(Bereich 2,2–6,3)<br>C <sub>max</sub> ↑2,3-fach<br>(Bereich 1,3–3,8)   | Falls eine gleichzeitige Anwendung von mäßigen CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist entsprechende Vorsicht geboten. Der Patient ist sorgfältig auf Nebenwirkungen zu überwachen und die Everolimus-Dosis ist bei Bedarf anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). |
| Ciclosporin oral   | AUC ↑2,7-fach<br>(Bereich 1,5–4,7)<br>C <sub>max</sub> ↑1,8-fach<br>(Bereich 1,3–2,6)   |  |
| Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)   | AUC ↑2,5-fach<br>C <sub>max</sub> ↑2,5-fach   |  |
| Fluconazol   | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.  |  |
| Diltiazem,<br>Nicardipin   |   |  |
| Dronedaron   | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.  |  |
| Amprenavir,<br>Fosamprenavir   | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten.  |  |
| Grapefruitsaft oder andere Speisen mit Wirkung auf CYP3A4/P-gp         | Nicht untersucht. Verstärkte Exposition ist zu erwarten (Wirkung ist unterschiedlich stark).  | Kombination sollte vermieden werden.   |
| <b>Starke und mäßige CYP3A4-Induktoren</b>                             |   |  |
| Rifampicin   | AUC ↓63 %<br>(Bereich 0–80 %)<br>C <sub>max</sub> ↓58 %<br>(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<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )                       | Nicht untersucht. Stark verminderte Exposition ist zu erwarten.   |  |

**Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Everolimus geändert werden könnten:**
Octreotid

Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus (10 mg täglich) mit Depot-Octreotid erhöhte die C<sub>min</sub> 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 (P-gp-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 Gesamt-

aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma. 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 P-gp, CYP3A4 und CYP2D6 unwahrscheinlich. Allerdings kann eine Hemmung von CYP3A4 und P-gp 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<sub>max</sub> 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 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 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 bis zu 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 Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.3). Das Potenzial von Everolimus, bei männlichen und weiblichen Patienten zu Unfruchtbarkeit zu führen, ist nicht bekannt, es wurden jedoch Unfruchtbarkeit bei Männern und sekundäre Amenorrhö beobachtet.

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

Certican hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

a) 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 CNI-basierte Standardtherapie-Arme ohne Certican ein. Certican in Kombination mit Ciclosporin wurde in fünf Studien bei nierentransplantierten Empfängern mit insgesamt 2 497 Patienten (einschließlich zweier Studien ohne eine Certican-freie-Kontrollgruppe) und in 3 Studien bei herztransplantierten Empfängern mit insgesamt 1 531 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 unerwünschten 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 Sicherheitsprofil 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 anders angegeben, wurden diese Beschwerden durch eine erhöhte Inzidenz in Phase-III-Studien identifiziert, die Certican-behandelte Patienten mit Patienten mit einem Certicanfreien-Standardtherapieschema vergleichbar 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 den MedDRA-Systemorganklassen.

Die Nebenwirkungen sind gemäß ihren Häufigkeiten aufgelistet, die wie folgt definiert sind: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

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 3 256 Patienten, die Certican in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, überwacht; insgesamt 3,1 % entwickelten Malignome, wobei 1,0 % Hautmalignome 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-infektöser 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

**Tabelle 4 Nebenwirkungen, möglicherweise oder wahrscheinlich bedingt durch Certican**

| Systemorganklassen   | Häufigkeiten | Nebenwirkungen  |
|--|--------------|---|
| Infektionen und parasitärer Befall                           | Sehr häufig  | Infektionen (virale, bakterielle und Pilzinfektionen), Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (einschließlich Pneumonie) <sup>1</sup> , Harnwegsinfektionen <sup>2</sup> |
|  | Häufig       | Sepsis, Wundinfektionen   |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen          | Häufig       | Maligne oder unspezifische Tumoren, maligne und unspezifische Hautneoplasien  |
|  | Gelegentlich | Lymphome/Posttransplant-Lymphome (PTLD)   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | Sehr häufig  | Leukopenie, Anämie/Erythropenie, Thrombozytopenie <sup>1</sup>  |
|  | 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   |
| Herzkrankungen   | Sehr häufig  | Perikarderguss <sup>3</sup>   |
|  | Häufig       | Tachykardie   |
| Gefäßerkrankungen  | Sehr häufig  | Hypertonie, venöse thromboembolische Ereignisse   |
|  | Häufig       | Lymphozele <sup>4</sup> , Epistaxis, Nierentransplantatthrombose  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | Sehr häufig  | Pleuraerguss <sup>1</sup> , Husten <sup>1</sup> , Dyspnoe <sup>1</sup>  |
|  | Gelegentlich | Interstitielle Lungenerkrankung <sup>5</sup>  |
| 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 Unterhautgewebes               | Häufig       | Angioödem <sup>6</sup> , Akne, Ausschlag  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Häufig       | Myalgie, Arthralgie   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Häufig       | Proteinurie <sup>2</sup> , renale tubuläre Nekrose <sup>7</sup>   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Häufig       | Erektile Dysfunktion, Menstruationsstörung (einschließlich Amenorrhö und Menorrhagie)   |
|  | Gelegentlich | Ovarialzyste  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig  | Periphere Ödeme, Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Pyrexie  |
|  | Häufig       | Narbenhernie  |
| Untersuchungen   | Häufig       | Abnorme Leberenzymwerte <sup>8</sup>  |

<sup>1</sup> bei Nieren- und Lebertransplantation häufig

<sup>2</sup> bei Herz- und Lebertransplantation häufig

<sup>3</sup> bei Herztransplantation

<sup>4</sup> bei Nieren- und Herztransplantation

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> vorwiegend bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer erhielten

<sup>7</sup> bei Nierentransplantation

<sup>8</sup>  $\gamma$ -GT, AST, ALT erhöht

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

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsinformationen für Kinder und Jugendliche basieren auf 36-Monatsdaten bei nieren- und 24-Monatsdaten bei lebertransplantierten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).

### 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 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 2 000 mg/kg (Grenzttest) 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: Mammalian target of rapamycin (mTOR)-Kinase-Inhibitoren. ATC-Code: L04AH02

#### Wirkmechanismus

Everolimus, ein Inhibitor des Proliferations-signal, verhindert die Abstoßung allogener Transplantate bei Nagetieren und im nicht humanen Primatenmodell für Allo-transplantationen. 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 werden. 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 zum Verbleiben der Zellen im G1-Stadium des Zellzyklus.

Auf molekularer Ebene bildet Everolimus einen Komplex mit dem zytoplasmatischen 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 mTOR 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 Unterbindung 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 alleine.

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 Standarddosierungen 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 gesicherte 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 gesicherten 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-Gruppen. In der Studie B251 betrug die Inzidenzen 17,1%, 20,1% bzw. 23,5% für die Certican 1,5 mg/Tag-, Certican 3 mg/Tag- bzw. MMF-Gruppen.

Eine eingeschränkte Transplantatfunktion mit erhöhten Serum-Kreatinin-Werten wurde häufiger bei jenen Patienten beobachtet, die

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

| Systemorganklassen   | Häufigkeit    | Nebenwirkungen                              |
|--|---------------|---|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Nicht bekannt | Eisenmangel                                 |
| Gefäßerkrankungen  | Nicht bekannt | Leukozytoklastische Vaskulitis<br>Lymphödem |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Nicht bekannt | Proteinose der Lungenalveolen               |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes             | Nicht bekannt | Erythrodermie                               |

**Tabelle 6 Studie A2309: Zielbereiche für Ciclosporin-Talblutspiegel**

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

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

| Talblutspiegel (ng/ml) | Certican-Gruppen<br>(niedrig dosiertes Ciclosporin) |                |                            |                | MPA<br>(Ciclosporin-Standarddosis) |                |
|------------------------|---|----------------|----------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
|                        | Certican 1,5 mg                                     |                | Certican 3,0 mg            |                | Myfortic 1,44 g                    |                |
|                        | C <sub>0</sub>                                      | C <sub>2</sub> | C <sub>0</sub>             | C <sub>2</sub> | C <sub>0</sub>                     | C <sub>2</sub> |
| <b>Ciclosporin</b>     |   |                |                            |                |                                    |                |
| 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      |
| <b>Everolimus</b>      | (Ziel-C <sub>0</sub> 3–8)                           |                | (Ziel-C <sub>0</sub> 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<sub>0</sub> = Talblutspiegel, C<sub>2</sub> = Wert 2 Stunden nach der letzten Dosis.

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 der Everolimus-Talblutspiegel 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/Tag und 3 mg/Tag (Startdosierung, gefolgt von einer Dosierung, welche auf einem Ziel-Talblutspiegel 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 wurde mit 833 *de-novo*-Nierentransplantat-Empfängern abgeschlossen. Die Patienten wurden entweder für 12 Monate zufällig einem von 2 Certicanregimen zugeordnet, die sich in der Certican-Dosis unterschieden und mit dosisreduziertem Ciclosporin kombiniert wurden, oder sie wurden mit einem Standardregime von MPA + Ciclosporin behandelt.

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, verabreicht in zwei Einzelgaben. Diese wurden ab Tag 5 modifiziert, um die Everolimus-Ziel-Talblutspiegel 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 Ziel-Talblutspiegel wie in Tabelle 6 aufgeführt zu halten. Die tatsächlich gemessenen Werte der Everolimus- und Ciclosporin-Blutkonzentration (C<sub>0</sub> und C<sub>2</sub>) sind in Tabelle 7 dargestellt.

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

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

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

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 Wirksamkeitsendpunkt war eine zusammengesetzte Versagensvariable (Biopsie-gesicherte akute Abstoßung, Transplantatverlust, Tod oder Loss to follow-up). Das Ergebnis ist in Tabelle 8 dargestellt.

Veränderungen in der Nierenfunktion, dargestellt anhand der durch die MDRD-Formel berechneten 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 Konzentrationseffekt, bezogen auf die Proteinurienpiegel 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 häufiger

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

In einer 24-monatigen, randomisierten, multizentrischen, unverblindeten, zweiarmigen Studie (A2433) wurden 2 037 erwachsene Empfänger mit geringem immunologischen Risiko innerhalb von 24 Stunden nach der Nierentransplantation randomisiert und erhielten entweder Everolimus mit einer reduzierten Dosis Calcineurin-Inhibitor (EVR+rCNI) oder Mycophenolsäure (MPA) mit der Standarddosis Calcineurin-Inhibitor (sCNI). In der EVR+rCNI-Gruppe betrug die Anfangsdosis von Everolimus 3 mg/Tag, mit jeweils 1,5 mg zweimal täglich (wenn sie zusammen mit Tacrolimus gegeben wurde), oder 1,5 mg/Tag, mit jeweils 0,75 mg zweimal täglich (wenn sie zusammen mit Ciclosporin gegeben wurde). Die Inzidenzraten aller Wirksamkeitsendpunkte für Monat 12 und Monat 24 sind in Tabelle 11 auf Seite 9 zusammengefasst. Die Sicherheitsdaten stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Everolimus, MPA, Ciclosporin und Tacrolimus überein. Die Inzidenz von Virusinfektionen wie CMV- und BKV-Infektionen betrug 28 (2,8 %) bzw. 59 (5,8 %) in der EVR+rCNI-Gruppe und 137 (13,5 %) bzw. 104 (10,3 %) in der MPA+sCNI-Gruppe.

#### 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 Ab-

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

|   | Certican 1,5 mg<br>n = 277 | Certican 3,0 mg<br>n = 279 | MPA 1,44 g<br>n = 277 |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 12-Monate Mittel-GFR<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | 54,6                       | 51,3                       | 52,2                  |
| Differenz im Mittel<br>(Everolimus – MPA)<br>95%-KI   | 2,37<br>(–1,7; 6,4)        | –0,89<br>(–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: Verhältnis von Urin-Protein zu Kreatinin**

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

1 mg/mmol = 8,84 mg/g

TED: Treatment endpoint (Wert nach 12 Monaten oder LOCF = letzte übertragene Beobachtung)



**Tabelle 11 Studie A2433: Vergleich zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Inzidenzraten der zusammengesetzten Endpunkte (vollständiger Analysesatz)**

| Wirksamkeitsendpunkte  | EVR+<br>rCNI<br>n =<br>1 022 | MPA+<br>sCNI<br>n =<br>1 015 | Differenz<br>(95%-KI) | P-Wert | EVR+<br>rCNI<br>n =<br>1 022 | MPA+<br>sCNI<br>n =<br>1 015 | Differenz<br>(95%-KI) | P-Wert |
|--|------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------|
|  | Monat 12                     |                              |                       |        | Monat 24                     |                              |                       |        |
| eGFR < 50 ml/min/<br>1,73 m <sup>2</sup> oder tBPAR <sup>#</sup> | 489 (47,9)                   | 456 (44,9)                   | 3,0<br>(-1,4; 7,3)    | 0,187  | 489 (47,9)                   | 443 (43,7)                   | 4,2<br>(-0,3; 8,7)    | 0,067  |
| tBPAR, Transplantat-verlust<br>oder Tod                          | 146 (14,4)                   | 131 (13,0)                   | 1,4<br>(-1,6; 4,4)    | 0,353  | 169 (18,0)                   | 147 (17,3)                   | 0,8<br>(-4,6; 6,1)    | 0,782  |
| tBPAR  | 107 (10,8)                   | 91 (9,2)                     | 1,6<br>(-1,1; 4,2)    | 0,243  | 118 (12,8)                   | 98 (12,1)                    | 0,7<br>(-4,4; 5,8)    | 0,794  |
| Transplantat-verlust   | 33<br>(3,3)                  | 28 (2,8)                     | 0,5<br>(-1,0; 2,0)    | 0,542  | 37<br>(3,7)                  | 32 (3,2)                     | 0,5<br>(-1,1; 2,1)    | 0,572  |
| Tod  | 20<br>(2,0)                  | 28 (2,8)                     | -0,8<br>(-2,2; 0,5)   | 0,234  | 32<br>(3,7)                  | 36 (4,2)                     | -0,5<br>(-2,7; 1,6)   | 0,634  |
| Transplantat-verlust oder<br>Tod                                 | 51<br>(5)                    | 54<br>(5,4)                  | -0,3<br>(-2,3; 1,6)   | 0,732  | 67<br>(7,1)                  | 65 (7,1)                     | 0,0<br>(-2,5; 2,6)    | 0,970  |
| eGFR < 50 ml/min/<br>1,73 m <sup>2</sup> <sup>#</sup>            | 456 (44,6)                   | 424 (41,8)                   | 2,9<br>(-1,5; 7,2)    | 0,201  | 474 (46,4)                   | 423 (41,6)                   | 4,7<br>(0,2; 9,2)     | 0,040  |

95%-KI und P-Wert um auf „keine Differenzen“ zu testen ((EVR+rCNI)-[MPA+sCNI]=0);  
 der mit # hervorgehobene Endpunkt wird mit rohen Inzidenzraten verglichen, andere Endpunkte werden anhand der Kaplan-Meier-Inzidenzraten verglichen;  
 tBPAR: behandelte Biopsie-gesicherte akute Abstoßung; KI: Konfidenzintervall; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EVR: Everolimus;  
 MPA: Mycophenolsäure; rCNI: reduzierte Dosis Calcineurin-Inhibitor; sCNI: Standarddosis Calcineurin-Inhibitor

**Tabelle 12 Zieltalblutspiegel für Ciclosporin bei oraler Anwendung nach Monaten**

| Ciclosporin-Zieltalblutspiegel (C <sub>0</sub> ) | Monat 1 | Monat 2 | Monat 3-4 | Monat 5-6 | Monat 7-12 |
|--|---------|---------|-----------|-----------|------------|
| <b>Certican-Gruppe</b>                           | 200-350 | 150-250 | 100-200   | 75-150    | 50-100     |
| <b>MMF-Gruppe</b>                                | 200-350 | 200-350 | 200-300   | 150-250   | 100-250    |

stoßung 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 ≥ 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 ≥ 0,5 mm, ausgehend vom Ausgangswert bei mindestens einem Schnitt der automatischen Pullback-Sequenz), einem wichtigen Risikofaktor für den Langzeit-Transplantatverlust.

Erhöhte Serum-Kreatinin-Werte wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die Certi-

can 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 1,5 mg/Tag begonnen, und die Dosis wurde angepasst mit dem Ziel, die Everolimus-Talblutspiegel zwischen 3-8 ng/ml aufrechtzuerhalten. Die MMF-Gabe wurde mit einer Dosis von 1 500 mg zweimal täglich begonnen. Die Dosen der Ciclosporin-Mikroemulsion wurden angepasst, um die folgenden Zieltalblutspiegel (in ng/ml) zu erzielen:

Siehe Tabelle 12

Die tatsächlich gemessenen Blutspiegel werden in Tabelle 13 gezeigt.

**Tabelle 13 Studie A2411: Zusammenfassende Statistik der Ciclosporin-A(CsA)-Blutspiegel\* (Mittelwert ± SD)**

|                 | Certican-Gruppe<br>(n = 91) | MMF-Gruppe<br>(n = 83) |
|-----------------|-----------------------------|------------------------|
| <b>Visite</b>   | <b>C<sub>0</sub></b>        | <b>C<sub>0</sub></b>   |
| <b>Tag 4</b>    | 154 ± 71<br>n = 79          | 155 ± 96<br>n = 74     |
| <b>Monat 1</b>  | 245 ± 99<br>n = 76          | 308 ± 96<br>n = 71     |
| <b>Monat 3</b>  | 199 ± 96<br>n = 70          | 256 ± 73<br>n = 70     |
| <b>Monat 6</b>  | 157 ± 61<br>n = 73          | 219 ± 83<br>n = 67     |
| <b>Monat 9</b>  | 133 ± 67<br>n = 72          | 187 ± 58<br>n = 64     |
| <b>Monat 12</b> | 110 ± 50<br>n = 68          | 180 ± 55<br>n = 64     |

\* Vollblut-Talspiegel (C<sub>0</sub>)

Veränderungen der Nierenfunktion werden in Tabelle 14 auf Seite 10 dargestellt. Die Ergebnisse der Wirksamkeit werden in Tabelle 15 auf Seite 10 gezeigt.

In der Studie A2310, einer Phase III, multizentrischen, randomisierten, Open-Label-Studie wurden zwei Certican-niedrigdosiertes-Ciclosporin-Regime mit einem Standard-Mycophenolatmofetil (MMF)-Ciclosporin-Regime über 24 Monate verglichen. Der Einsatz der Induktionstherapie war zentrums-spezifisch (keine Induktion oder Basiliximab

**Tabelle 14 Studie A2411: Änderung der Kreatinin-Clearance während der Studie (Patienten mit paarweisen Werten)**

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

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

**Tabelle 15 Studie A2411: Ereignisfrequenz der Wirksamkeit (Inzidenzen in der ITT-Population)**

| Wirksamkeitsendpunkt                               | Certican n = 92 | MMF n = 84 | Unterschied der Ereignisfrequenz Mittelwert (95%-KI) |
|--|-----------------|------------|--|
| <b>Nach 6 Monaten</b>                              |                 |            |  |
| Biopsie-gesicherte 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)                                    |
| <b>Nach 12 Monaten</b>                             |                 |            |  |
| Biopsie-gesicherte 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 16 Studie A2310: Gemessene Ciclosporin(CsA)- und Everolimus-Tablutspiegel**

| Besuchsfenster | Certican 1,5 mg/<br>niedrig dosiertes CsA<br>n = 279 | MMF 3 g/<br>CsA-Standarddosis<br>n = 268 |
|----------------|--|--|
|                | Everolimus (C <sub>0</sub> ng/ml)                    | Ciclosporin (C <sub>0</sub> 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 C<sub>0</sub> = Talblutspiegel

**Tabelle 17 Studie A2310: Inzidenzraten der Wirksamkeitsendpunkte nach Behandlungsgruppe (ITT-Population – 12-Monats-Analyse)**

| Wirksamkeitsendpunkte                        | Certican 1,5 mg<br>n = 279<br>n (%) | MMF<br>n = 271<br>n (%) |
|--|-------------------------------------|-------------------------|
| <b>Primär: Gesamtes Wirksamkeitsversagen</b> | 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-gesicherte akute Abstoßung (BPAR) Episoden mit ISHLT Grad ≥ 3A, akute Abstoßung (AR) verbunden mit hämodynamischer Durchblutungsstörung (HDC), Transplantatverlust/Retransplantation, Tod oder Loss to follow-up.

oder Thymoglobulin). Alle Patienten erhielten Kortikosteroide.

Die Anfangsdosierungen in den Certican-Gruppen betragen 1,5 mg/Tag und 3 mg/Tag und wurden angepasst, um Everolimus-Zieltalblutspiegel 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 16 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 17 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 m<sup>2</sup> (97,5%-KI -10,9; -0,2) weniger in der 1,5-mg-Everolimus-Gruppe im Monat 12.

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 18 auf Seite 11 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 Urinproben 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 wur-

Tabelle 18 Zielwerte für Ciclosporin-Talblutspiegel pro Monat

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

Tabelle 19 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<br>n = 245 |                 | TAC-Kontrollarm<br>n = 243 |          |
|--|-------------------------|-----------------|----------------------------|----------|
|  | Monat 12                | Monat 24        | Monat 12                   | Monat 24 |
| Zahl des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAR*, Transplantatverlust oder Tod) von der Randomisierung bis Monat 12 und 24  | 16                      | 24              | 23                         | 29       |
| KM-Schätzung der Inzidenzrate des gesamten Wirksamkeitsversagens (tBPAR*, 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 (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-gesicherte akute Abstoßung

Tabelle 20 Studie H2304: Vergleich der Behandlungsgruppen für die Inzidenzraten der sekundären Wirksamkeitsendpunkte (ITT-Population – 12- und 24-Monats-analyse)

| Wirksamkeitsendpunkte      | EVR/Red. TAC<br>N = 245<br>n (%) | TAC-Kontrollarm<br>N = 243<br>n (%) | Risiko Diff. (95%-KI) | P-Wert* |
|----------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------|
| <b>Transplantatverlust</b> |                                  |                                     |                       |         |
| 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   |
| <b>Tod</b>                 |                                  |                                     |                       |         |
| 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   |
| <b>BPAP<sup>1</sup></b>    |                                  |                                     |                       |         |
| 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   |
| <b>tBPAR<sup>2</sup></b>   |                                  |                                     |                       |         |
| 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   |

<sup>1</sup> BPAP = Biopsie-gesicherte akute Abstoßung;

<sup>2</sup> tBPAR = behandelte Biopsie-gesicherte akute Abstoßung.

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

den 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 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-Zieltalblut-

spiegel zwischen 3–8 ng/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 Certican-Arm plus niedrig dosiertes Tacrolimus zu erreichen.

Lediglich 2,6 % der Studienteilnehmer der Studie H2304 waren schwarzer Hautfarbe, sodass 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 %) und konstante Ergebnisse wurden im Monat 24 beobachtet (siehe Tabelle 19).

Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sind in Tabelle 20 dargestellt.

Der Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Änderung der eGFR (MDRD4) [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] 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 21 auf Seite 12).

Eine 24-monatige, multizentrische, unverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie (H2307) wurde mit erwachsenen Empfängern eines Lebertransplantats von Lebendspendern (LDLT) mit Everolimus in Kombination mit niedrig dosiertem Tacrolimus (EVR+rTAC) im Vergleich zu Tacrolimus in Standarddosierung (sTAC) durchgeführt, um eine vergleichbare Wirksamkeit, gemessen am zusammengesetzten Wirksamkeitsversagen (tBPAR, Transplantatverlust oder Tod) und eine mindestens vergleichbare eGFR nachzuweisen. Die empfohlene Vollblutkonzentration vor der morgendlichen Dosis (C–0 h) für den EVR+rTAC-Arm (3 bis 8 ng/ml) wurde während der Studie beibehalten. Für den sTAC-Arm wurde der Tacrolimus-Zielbereich von 3 bis 5 ng/ml in Kombination mit Everolimus gewählt. Dieser Ansatz wurde durch die 12-Monats-Daten der Studie H2304 unterstützt. In dieser Studie war die Mehrheit (N = 223; 78,5 %) der Patienten asiatischer Herkunft. 284 Patienten wurden in die EVR+rTAC-Gruppe (N = 142) oder die sTAC-Gruppe (N = 142) randomisiert. Die KM-Schätzungen für die Inzidenz der primären zusammengesetzten Wirksamkeitsversagenereignisse (tBPAR, Transplantatverlust oder Tod) nach 12 und 24 Monaten, waren für die EVR+rTAC- und sTAC-Kontrollgruppe vergleichbar. Die eGFR wurde in Monat 12 verbessert und blieb bis Monat 24 konstant. Die unerwünschten Wirkungen in der EVR+rTAC-Gruppe in der Studie H2307 stimmen mit den Sicherheitsdaten aus den Zulassungsstudien überein, die im Abschnitt „Unerwünschte Wirkungen“ aufgelistet wurden.

**Kinder und Jugendliche**

Bei nierentransplantierten und lebertransplantierten pädiatrischen Patienten sollte

**Tabelle 21 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) |
| <b>EVR+reduziertes TAC</b> |     |                                |  |               |            |            |
| 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     |
| <b>TAC-Kontrollarm</b>     |     |                                |  |               |            |            |
| Monat 12                   | 243 | -10,73 (1,54)                  |  |               |            |            |
| Monat 24                   | 243 | -14,60 (1,54)                  |  |               |            |            |

Least squares means, 97,5%-KI 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 m<sup>2</sup>, auf einseitigem 0,0125-Niveau.  
P-Wert (2): Überlegenheitstest auf zweiseitigem 0,025-Niveau.

Certican nicht angewendet werden. Die europäische Arzneimittelbehörde hat eine Befreiung von der Verpflichtung zur Übersendung von Studienergebnissen mit herztransplantierten pädiatrischen Patienten ausgesprochen (siehe Abschnitt 4.2).

Certican wurde bei pädiatrischen Empfängern von allogenen Nierentransplantaten (im Alter von 1 bis 18 Jahren, n = 106) in einer Studie über 12 Monate untersucht, welche eine 24-monatige Nachbeobachtungsphase hatte. Diese multizentrische, randomisierte, unverblindete Studie untersuchte in zwei Parallelgruppen (1:1) 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. Nach 12 Monaten war die Wirksamkeit von Certican plus reduzierter Tacrolimus-Dosierung und Absetzen der Kortikosteroide vergleichbar zu der von Mycophenolatmofetil plus Standard-Dosierung Tacrolimus [9,6% (5/52) versus 5,6% (3/54)] im Hinblick auf den kombinierten primären Endpunkt bezüglich Wirksamkeitsversagen (CEF): BPAR, Transplantatverlust und Tod. Es kam nur zu Biopsie-gesicherten akuten Abstoßungsreaktionen; Transplantatverluste oder Todesfälle traten nicht auf. Nach 36 Monaten war der CEF-Endpunkt in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, während behandelte Biopsie-gesicherte akute Abstoßungsreaktionen bei jeweils 5 Patienten in beiden Gruppen auftraten. Ein Transplantatverlust trat nur bei einem Patienten (2,1%) in der Gruppe von Certican plus reduzierter Tacrolimus-Dosierung auf, hingegen trat ein Transplantatverlust in der Gruppe von Mycophenolatmofetil plus Standard-Dosierung Tacrolimus bei 2 Patienten (3,8%) auf. Während der Studie gab es keine Todesfälle. Extrapolierte Daten aus Certican-Nierentransplantationsstudien bei Erwachsenen gegenüber pädiatrischen Certican-Studiendaten und Literaturdaten zeigten, dass der kombinierte Wirksamkeitsendpunkt niedriger war als der bei Erwachsenen. Die Nierenfunktion wurde anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bestimmt und war zwischen den beiden Studiengruppen vergleichbar.

Insgesamt kam es in der Certican-Gruppe bei 35% der Patienten (18 von 52) gegenüber 17% der Patienten (9 von 54) in der Kontrollgruppe zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Infektionen. Bei den meisten unerwünschten Ereignissen oder Infektionen, die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führten, handelte es sich um Einzelfälle, die jeweils nur bei einem Patienten auftraten. In der Studiengruppe mit Certican plus reduzierter Tacrolimus-Dosierung kam es bei zwei Patienten zu einer Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung und bei einem Patienten zu hepatozellulärem Karzinom.

Bei pädiatrischen Empfängern von Lebertransplantaten (im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren, n = 56), 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 24-monatigen, multizentrischen, einarmigen Studie untersucht. Das Wirksamkeitsversagen war definiert als kombinierter Endpunkt (tBPAR, Transplantatverlust oder Tod bis Monat 12). Von 56 Patienten erfüllten nur 2 die Kriterien des kombinierten Endpunktes Wirksamkeitsversagen oder eine seiner Einzelkomponenten. Während der Behandlungszeit von 24 Monaten kam es zu keinen Todesfällen oder Transplantatverlusten. Die Verbesserung der Nierenfunktion, ermittelt durch einen Anstieg der mittleren geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis Monat 12, betrug 6,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Auch nach 24 Monaten wurde eine Verbesserung der Nierenfunktion beobachtet, wobei der Anstieg der mittleren geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) ab Baseline 4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> betrug.

Bei lebertransplantierten Kindern wurde kein negativer Einfluss auf das Wachstum oder den sexuellen Reifungsprozess beobachtet. Allerdings wurden im Rahmen einer Auswertung der Sicherheitsdaten von Empfängern von Nierentransplantaten im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu Erwachsenen und der entsprechenden publizierten Literatur drei wichtige Sicherheitsbedenken identifiziert: hohe frühzeitige Abbruchraten der Studienmedikation, schwerwiegende

Infektionen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen, und die Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD). Die Inzidenz von PTLD war in der Altersgruppe von 2 bis unter 18 Jahren und besonders bei EBV-negativen Kindern unter 2 Jahren verglichen mit Erwachsenen und den Angaben aus der publizierten 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 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 0,9 (90%-KI 0,76–1,07) basierend auf dem AUC-Verhältnis.

### Einfluss von Nahrung

C<sub>max</sub> 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 5 000 ng/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<sub>z</sub>/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 Phosphatidylcholkonjugat 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 Ausgangssubstanz dürfte daher die hauptsächliche pharmakologische Gesamtkonzentration 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; die Blutspiegelwerte akkumulierten auf das 2- bis 3-Fache im Vergleich zum Wert nach der ersten Dosis.  $T_{max}$  tritt 1 bis 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.  $20,3 \pm 8,0$  ng/ml und die AUC durchschnittlich  $75 \pm 31$  bzw.  $131 \pm 59$  ng x h/ml. Die Prädosierung-Talblutspiegel ( $C_{min}$ ) betragen durchschnittlich  $4,1 \pm 2,1$  bzw.  $7,1 \pm 4,6$  ng/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 Korrelationskoeffizienten 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 ( $V_c/F$ ) beträgt 110 l (36 % Variation zwischen den Patienten). Die Variabilität der Blutkonzentrationen beträgt 31 %. Die Eliminationshalbwertszeit ist  $28 \pm 7$  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 betragen bei milder, moderater und schwerer Leberfunktionsstörung 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 ( $Cl_{Cr}$  zwischen 11–107 ml/min) beeinträchtigte die Pharmakokinetik von Everolimus nicht.

**Kinder und Jugendliche**

Vierzehn *de-novo*-nieren-transplantierte Patienten (Alter 2 bis 16 Jahre) erhielten Certican Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer Initialdosis von 0,8 mg/m<sup>2</sup> (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-Talblutspiegel von  $\geq 3$  ng/ml vor Gabe aufrechtzuerhalten. Im Steady State betrug der Talblutspiegel von Everolimus  $6,2 \pm 2,4$  ng/ml, die  $C_{max}$  war  $18,2 \pm 5,5$  ng/ml und die AUC  $118 \pm 28$  ng x h/ml; diese Werte waren vergleichbar mit jenen bei er-

**Tabelle 22 Expositions-Wirkungs-Beziehung für Everolimus bei transplantierten Patienten**

| Nierentransplantation:                        |       |         |         |          |           |
|---|-------|---------|---------|----------|-----------|
| Talblutspiegel (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 <sup>9</sup> /l) | 10 %  | 9 %     | 7 %     | 14 %     | 17 %      |
| Herztransplantation:                          |       |         |         |          |           |
| Talblutspiegel (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 <sup>9</sup> /l)  | 5 %   | 5 %     | 6 %     | 8 %      | 9 %       |
| Lebertransplantation:                         |       |         |         |          |           |
| Talblutspiegel (ng/ml)                        | ≤ 3   |         | 3–8     |          | ≥ 8       |
| Keine tBPAR                                   | 88 %  |         | 98 %    |          | 92 %      |
| Thrombozytopenie (< 75 x 10 <sup>9</sup> /l)  | 35 %  |         | 13 %    |          | 18 %      |

wachsenen Patienten, die Certican mit dem Ziel erhielten, ähnliche Talblutspiegel vor der Gabe zu erreichen. Im Steady State betrug Cl/F  $7,1 \pm 1,7$  l/h/m<sup>2</sup> und die Eliminationshalbwertszeit bei pädiatrischen Patienten war  $30 \pm 11$  h.

**Ältere Patienten**

Eine begrenzte Reduktion der oralen Clearance von Everolimus um 0,33 % pro Jahr wird bei Erwachsenen geschätzt (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.

Expositions-Wirkungs-Beziehung

Die durchschnittlichen Talblutspiegel von Everolimus während der ersten 6 Monate nach der Transplantation korrelierten bei nieren- und herztransplantierten Patienten mit der Inzidenz der Biopsie-gesicherten akuten Abstoßung und der Thrombozytopenie (siehe Tabelle 22).

Bei lebertransplantierten Patienten ist das Verhältnis zwischen den durchschnittlichen Everolimus-Talblutspiegeln und der Inzidenz der Biopsie-gesicherten 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 22).

**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 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 Nahtsterns der Linse) betroffen. Geringgradige Nierenveränderungen wurden an der Ratte (Erhöhung des altersbedingten Lipofuscingehalts 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 reduzierten 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.) (E 470 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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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  
 Roonstr. 25  
 90429 Nürnberg  
 Telefon: (09 11) 273-0  
 Telefax: (09 11) 273-12 653

#### Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100  
 (Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)  
 Telefax: (09 11) 273-12 160  
 E-Mail: [infoservice.novartis@novartis.com](mailto:infoservice.novartis@novartis.com)  
 Internet: [www.infoservice.novartis.de](http://www.infoservice.novartis.de)

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

58387.00.00  
 58387.01.00  
 58387.02.00  
 58387.03.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

04. Februar 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juli 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt

