

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Protopic 0,03% Salbe

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Protopic 0,03% Salbe enthält 0,3 mg Tacrolimus als Tacrolimus-Monohydrat (0,03 %).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Butylhydroxytoluol (E321) 15 Mikrogramm/g Salbe

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Salbe

Weiß bis leicht gelbliche Salbe.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Protopic 0,03% Salbe wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren.

Behandlung des Ekzemschubs

*Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)*

Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

*Kinder (ab 2 Jahren)*

Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Kindern, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben.

Erhaltungstherapie

Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems zur Vorbeugung von Ekzemschüben und zur Verlängerung der schubfreien Intervalle bei Patienten mit häufigen Exazerbationen (d. h. viermal oder öfter pro Jahr), die initial auf eine Behandlung mit zweimal täglicher Applikation von Tacrolimus-Salbe nach spätestens 6 Wochen ansprechen (Ekzeme abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Protopic-Behandlung darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des atopischen Ekzems begonnen werden.

Protopic steht in zwei Stärken zur Verfügung, Protopic 0,03% und Protopic 0,1% Salbe.

Dosierung

Behandlung des Ekzemschubs

Protopic kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden. Die Behandlung soll nicht langfristig kontinuierlich erfolgen.

Die Behandlung mit Protopic ist schon bei den ersten Zeichen und Symptomen zu beginnen. Alle betroffenen Hautbereiche sind mit Protopic zu behandeln, bis die Ekzeme abgeheilt oder fast abgeheilt sind oder bis nur noch leichte Läsionen vorhanden sind. Danach kann eine Erhaltungstherapie eingeleitet werden (siehe unten). Bei ersten Anzeichen eines Wiederauftretens (Wiederaufflammens) der Krankheitssymptome sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden.

#### *Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)*

Die Behandlung sollte mit Protopic 0,1% bei zweimal täglicher Anwendung begonnen und bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche fortgesetzt werden. Falls die Beschwerden wiederkehren, sollte erneut eine Behandlung mit Protopic 0,1% zweimal täglich begonnen werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die niedrigere Stärke Protopic 0,03% Salbe anzuwenden.

Gewöhnlich kommt es innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn zur Besserung. Ist nach zweiwöchiger Behandlung noch keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

#### *Ältere Patienten*

Spezielle Untersuchungen bei älteren Personen wurden nicht durchgeführt. Klinische Erfahrungen in dieser Patientenpopulation zeigen jedoch, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern (ab 2 Jahren) ist die niedrigere Stärke Protopic 0,03% Salbe anzuwenden. Zu Behandlungsbeginn sollte die Anwendung der Salbe für eine Dauer von bis zu drei Wochen zweimal täglich erfolgen. Danach sollte die Anwendungshäufigkeit bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche auf einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Protopic Salbe sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, bis weitere Daten vorliegen.

#### Erhaltungstherapie

Patienten, die auf eine bis zu 6 Wochen dauernde Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zweimal täglich ansprechen (Ekzeme abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen), kommen für eine Erhaltungstherapie in Betracht.

#### *Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)*

Bei erwachsenen Patienten ist Protopic 0,1% Salbe anzuwenden. Protopic Salbe ist zweimal pro Woche (z. B. am Montag und am Donnerstag) einmal täglich auf üblicherweise betroffene Bereiche aufzubringen, um ein Wiederaufflammen des Ekzems zu vermeiden. Zwischen den einzelnen Anwendungen sind 2- bis 3-tägige behandlungsfreie Intervalle einzuhalten.

Nach 12 Monaten sollte eine Nachuntersuchung durch den Arzt stattfinden und eine Entscheidung getroffen werden, ob die Erhaltungstherapie fortgesetzt werden soll, obwohl keine Sicherheitsdaten für eine mehr als 12 Monate dauernde Erhaltungstherapie vorliegen.

Bei Anzeichen eines Wiederaufflammens des Ekzems ist die Salbe erneut zweimal täglich anzuwenden (siehe oben unter „Behandlung des Ekzemschubs“).

#### *Ältere Patienten*

Spezielle Untersuchungen bei älteren Personen wurden nicht durchgeführt (siehe oben unter „Behandlung des Ekzemschubs“).

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern (ab 2 Jahren) ist die niedrigere Stärke Protopic 0,03% Salbe anzuwenden. Protopic Salbe ist zweimal pro Woche (z. B. am Montag und am Donnerstag) einmal täglich auf üblicherweise betroffene Bereiche aufzubringen, um ein Wiederaufflammen des Ekzems zu vermeiden.

vermeiden. Zwischen den einzelnen Anwendungen sind 2- bis 3-tägige behandlungsfreie Intervalle einzuhalten.

Bei Kindern sollte die Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten das Aussetzen der Anwendung beinhalten, um die Notwendigkeit einer Fortführung dieser Therapie sowie den Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können.

Protopic Salbe sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, bis weitere Daten vorliegen.

#### Art der Anwendung

Protopic Salbe ist dünn auf die erkrankten oder üblicherweise betroffenen Hautbereiche aufzutragen. Mit Ausnahme der Schleimhäute kann Protopic Salbe auf alle Körperbereiche aufgebracht werden, auch auf Gesicht, Hals und im Bereich von Beugeflächen. Protopic Salbe sollte nicht unter Okklusion verwendet werden, da diese Art der Anwendung bei Patienten nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Makrolide im Allgemeinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Während der Behandlung mit Protopic Salbe sollte die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolett (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung). Protopic Salbe darf nicht auf Hautläsionen aufgetragen werden, die möglicherweise maligne oder prä maligne sind. Jede neu aufgetretene Veränderung, die sich von einem vorhergehenden Ekzem innerhalb eines Behandlungsbereichs unterscheidet, sollte vom Arzt überprüft werden.

Die Anwendung von Tacrolimus-Salbe wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer Schädigung der Hautbarriere, z. B. Netherton-Syndrom, lamelläre Ichthyose, generalisierte Erythrodermie, Pyoderma gangraenosum oder kutane Graft-versus-Host-Reaktion. Bei diesen Hauterkrankungen kann die systemische Resorption von Tacrolimus erhöht sein. Nach dem Inverkehrbringen wurde bei diesen Erkrankungen über Fälle erhöhter Tacrolimus-Blutspiegel berichtet. Protopic soll nicht bei Patienten mit erblicher oder erworbener Immunschwäche sowie bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie angewendet werden.

Werden Patienten mit großflächiger Hautbeteiligung, insbesondere Kinder, über längere Zeit mit Protopic behandelt, ist Sorgfalt geboten (siehe Abschnitt 4.2). Während der Therapie mit Protopic sollten die Patienten, insbesondere Kinder, kontinuierlich hinsichtlich des Ansprechens der Therapie und der Notwendigkeit zur Weiterführung der Behandlung beurteilt werden. Nach 12 Monaten Behandlung mit Protopic sollte diese Bewertung bei pädiatrischen Patienten auch das Aussetzen der Therapie in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkungen einer Behandlung mit Protopic Salbe auf das sich entwickelnde Immunsystem von Kindern unter 2 Jahren sind nicht hinreichend bekannt (siehe Abschnitt 4.1).

Protopic enthält als Wirkstoff Tacrolimus, einen Calcineurin-Inhibitor. Längere systemische Gabe zur Steigerung der Immunsuppression bei transplantierten Patienten nach systemischer Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren war mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Lymphomen und malignen Hautveränderungen verbunden. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die mit Protopic behandelt wurden, wurden keine signifikanten systemischen Tacrolimus-Konzentrationen gefunden. Die Rolle der lokalen Immunsuppression ist nicht bekannt.

Basierend auf Langzeitstudien und Erfahrungen wurde ein Zusammenhang zwischen Protopic Salbe und der Entwicklung maligner Veränderungen nicht bestätigt. Endgültige Schlussfolgerungen können jedoch nicht gezogen werden. Es wird empfohlen, Tacrolimus-Salbe in der niedrigsten Stärke und mit der niedrigsten Häufigkeit für die kürzeste erforderliche Dauer zu verwenden, die vom Arzt aufgrund seiner Beurteilung des klinischen Zustandes des Patienten festgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Untersuchungen kam es in seltenen Fällen (0,8 %) zu Lymphadenopathie. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Infektionen (Haut, Atemwege, Zähne), die unter einer angemessenen Antibiotika-Behandlung abklangen. Eine zu Beginn der Therapie bestehende Lymphadenopathie muss untersucht und weiter beobachtet werden. Bei einer hartnäckigen Lymphadenopathie ist deren Ätiologie abzuklären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Protopic in Erwägung zu ziehen. Patienten, die unter der Behandlung eine Lymphadenopathie entwickeln, sind zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt.

Patienten mit atopischem Ekzem neigen zu oberflächlichen Hautinfektionen. Protopic Salbe ist nicht auf Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung des klinisch infizierten atopischen Ekzems untersucht worden. Vor Beginn der Behandlung mit Protopic Salbe sollten klinische Infektionen an den zu behandelnden Stellen abgeheilt sein. Bei einer Behandlung mit Protopic ist das Risiko einer Follikulitis und Infektion mit Herpesviren erhöht (Herpes labialis, Eczema herpeticum, Kaposi varicelliforme Eruption) (siehe Abschnitt 4.8). Bei Vorliegen dieser Infektionen sind Risiken und Nutzen der Anwendung von Protopic gegeneinander abzuwägen.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von 2 Stunden vor bzw. nach Applikation von Protopic Salbe nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate wurde nicht untersucht. Über die gleichzeitige Verabreichung von systemischen Steroiden oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor.

Es muss darauf geachtet werden, Kontakt mit Augen und Schleimhäuten zu vermeiden. Bei versehentlicher Anwendung in diesen Bereichen ist die Salbe gründlich abzuwischen bzw. mit Wasser abzuwaschen.

Die Anwendung von Protopic Salbe unter Okklusion wurde an Patienten nicht untersucht. Okklusivverbände sind nicht zu empfehlen.

Wie bei allen topischen Arzneimitteln sollten die Patienten sich nach Applikation des Präparates die Hände waschen, sofern nicht die Hände selbst behandelt werden sollen.

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Trotz niedriger Blutspiegel nach topischer Anwendung muss die Salbe bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Protopic Salbe enthält Butylhydroxytoluol (E321) als sonstigen Bestandteil, welches örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Systematische Untersuchungen zu Wechselwirkungen von Tacrolimus-Salbe mit anderen topischen Arzneimitteln wurden nicht vorgenommen.

Tacrolimus wird in der menschlichen Haut nicht metabolisiert. Dies lässt darauf schließen, dass perkutane Wechselwirkungen, die den Metabolismus von Tacrolimus beeinträchtigen könnten, nicht zu erwarten sind.

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird über das hepatische Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die systemische Verfügbarkeit von Tacrolimus nach topischer Anwendung ist gering ( $< 1,0$  ng/ml) und wird durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen mit bekannter hemmender Wirkung auf CYP3A4 wahrscheinlich nicht beeinflusst.

Dennoch kann die Möglichkeit des Auftretens von Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden, so dass die gleichzeitige systemische Verabreichung von bekannten CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung mit Vorsicht erfolgen sollte.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern zwischen 2 und 11 Jahren wurden im Rahmen einer Studie mögliche Wechselwirkungen mit einem Protein-Konjugat-Impfstoff gegen *Neisseria meningitidis* Serogruppe C untersucht. Auswirkungen auf die Sofortantwort auf die Impfung, die Ausbildung eines Immungedächtnisses oder die humorale und zellvermittelte Immunität wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tacrolimus-Salbe bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Anwendung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Protopic Salbe darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

#### Stillzeit

Untersuchungen am Menschen zeigen, dass systemisch verabreichtes Tacrolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Obwohl klinische Daten zeigen, dass die systemische Verfügbarkeit nach Anwendung von Tacrolimus-Salbe gering ist, wird das Stillen während der Behandlung mit Protopic Salbe nicht empfohlen.

#### Fertilität

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Prüfungen traten bei etwa 50 % aller Patienten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen und Jucken traten sehr häufig auf, waren gewöhnlich leicht oder mäßig stark ausgeprägt und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn wieder. Hautrötung war eine häufige Hautreizungserscheinung. Wärmegefühl, Schmerz, Parästhesie und Ausschlag an den Behandlungsstellen wurden ebenfalls häufig beobachtet. Unverträglichkeit gegenüber Alkohol (Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizungen nach dem Genuss alkoholischer Getränke) war häufig. Das Risiko des Auftretens von Follikulitis, Akne und Herpesvirus-Infektionen kann erhöht sein.

Im Folgenden sind Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Protopic vermutet wird, nach Organsystem aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorgan- klasse</b>	<b>Sehr häufig ≥ 1/10</b>	<b>Häufig ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Gelegentlich ≥ 1/1.000, &lt; 1/100</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		lokale Hautinfektion, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie, einschließlich, aber nicht begrenzt auf: Eczema herpeticum, Follikulitis, Herpes simplex, Herpesvirus-Infektion, Kaposi varicelliforme Eruption*		Herpes- simplex- Infektion am Auge*
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Alkoholunverträglichkeit (Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizungen nach Genuss alkoholischer Getränke)		
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie und Dysästhesie (Hyperästhesie, Brennen)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Pruritus	Akne*	Rosacea*, Lentigo*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Brennen an der Applikationsstelle , Pruritus an der Applikationsstelle	Wärmegefühl an der Applikationsstelle, Hautrötung an der Applikationsstelle, Schmerzen an der Applikationsstelle, Reizung an der Applikationsstelle, Parästhesie an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle		Ödem an der Applikations- stelle*
Untersuchungen				Wirkstoff- spiegel erhöht* (siehe Abschnitt 4.4)

\* Die Nebenwirkung wurde nach Markteinführung berichtet.

#### Erhaltungstherapie

In einer Erhaltungstherapie-Studie (zweimal wöchentliche Behandlung) bei Erwachsenen und Kindern mit mäßigem bis schwerem atopischen Ekzem wurden zusätzlich die folgenden Nebenwirkungen häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet: Impetigo an der Applikationsstelle (7,7 % bei Kindern) und Infektionen an der Applikationsstelle (6,4 % bei Kindern und 6,3 % bei Erwachsenen).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen sind hinsichtlich Häufigkeit, Art und Intensität mit den bei Erwachsenen berichteten vergleichbar.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung ist bei topischer Anwendung unwahrscheinlich.

Wird das Präparat versehentlich eingenommen, so können unterstützende Maßnahmen erforderlich sein. Dazu gehören eine Überwachung der Vitalzeichen und des klinischen Status. Wegen der Art der Salbengrundlage ist das Auslösen von Erbrechen oder eine Magenspülung nicht zu empfehlen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide, ATC-Code: D11AH01

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Der Wirkungsmechanismus von Tacrolimus bei atopischem Ekzem ist nicht vollständig geklärt. Die im Folgenden beschriebenen Mechanismen wurden zwar beobachtet, jedoch ist ihre klinische Bedeutung für die Behandlung des atopischen Ekzems nicht bekannt.

Tacrolimus bindet an ein spezifisches Zellplasma-Immunophilin (FKBP12) und hemmt dadurch in den T-Zellen calciumabhängige Wege der Signaltransduktion, wodurch die Transkription und Synthese von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderer Zytokine wie GM-CSF, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  verhindert werden. In aus gesunder menschlicher Haut isolierten Langerhans-Zellen reduzierte Tacrolimus *in vitro* die stimulierende Aktivität gegenüber T-Zellen. Ferner wurde nachgewiesen, dass Tacrolimus die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut sowie aus basophilen und eosinophilen Granulozyten hemmt.

Im Tierversuch unterdrückte Tacrolimus-Salbe Entzündungsreaktionen in experimentellen und spontanen Dermatitismodellen, die eine Ähnlichkeit mit atopischem Ekzem beim Menschen aufweisen. Durch Tacrolimus-Salbe wurde beim Tier weder eine Verminderung der Hautdicke noch eine Atrophie der Haut hervorgerufen.

Bei Patienten mit atopischem Ekzem ging die Besserung der Hautschäden während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen einher. Tacrolimus-Salbe hat beim Menschen keinen Einfluss auf die Kollagensynthese.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Protopic wurden an mehr als 18.500 Patienten unter Therapie mit Tacrolimus-Salbe in Phase-I- bis Phase-III-Studien untersucht. Die Daten der sechs wichtigsten Studien werden hier vorgestellt.

In einer 6-monatigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie wurde 0,1%ige Tacrolimus-Salbe zweimal täglich bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem angewendet und mit einer topischen Kortikosteroidbehandlung (0,1 % Hydrocortisonbutyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1 % Hydrocortisonacetat auf Gesicht und Nacken) verglichen. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate nach 3 Monaten Behandlung, definiert als Anteil der Patienten, die mindestens 60 % Verbesserung beim mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) nach 3 Monaten im Vergleich zum Anfangswert aufwiesen. Die Ansprechrate in der 0,1 %-Tacrolimusgruppe (71,6 %) war signifikant höher als in der Gruppe mit topischem Kortikosteroid



(50,8 %;  $p < 0,001$ ; Tabelle 1). Die Ansprechrate nach 6 Monaten war der nach 3 Monaten vergleichbar.

**Tabelle 1: Wirksamkeit nach 3 Monaten**

	Topisches Kortikosteroid§ (N = 485)	Tacrolimus 0,1 % (N = 487)
Ansprechrate von $\geq 60$ % Verbesserung im mEASI (primärer Endpunkt)§§	50,8 %	71,6 %
Verbesserung $\geq 90$ % in Gesamt- Arztbewertung	28,5 %	47,7 %

§ Topische Kortikosteroid-Behandlung = 0,1 % Hydrocortisonbutyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1 % Hydrocortisonacetat auf Gesicht und Nacken.

§§ Höhere Werte = größere Verbesserung.

Häufigkeit und Art der meisten Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Brennen, Herpesvirus-Infektionen, Alkoholunverträglichkeit (Gesichtsrötung oder Hautreizungen nach Genuss alkoholischer Getränke), Hautkribbeln, Hyperästhesie, Akne und Pilzinfektionen der Haut traten in der Tacrolimusgruppe öfter auf. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte oder Vitalzeichen in einer der beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer.

In einer zweiten Studie erhielten Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem zweimal täglich über drei Wochen 0,03%ige Tacrolimus-Salbe, 0,1%ige Tacrolimus-Salbe oder 1%ige Hydrocortisonacetat-Salbe. Der primäre Endpunkt war die AUC (area under the curve) des mEASI als prozentuale Abweichung vom Ausgangswert über die Behandlungsperiode. Die Ergebnisse dieser randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zeigten, dass 0,1 % und 0,03 % Tacrolimus-Salbe signifikant wirksamer ( $p < 0,001$  für beide) sind als 1 % Hydrocortisonacetat-Salbe (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Wirksamkeit nach Woche 3**

	Hydrocortisonacetat 1 % (N = 185)	Tacrolimus 0,03 % (N = 189)	Tacrolimus 0,1 % (N = 186)
Median mEASI als Prozent vom mittleren AUC des Ausgangswertes (primärer Endpunkt)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Verbesserung $\geq 90$ % in Gesamt- Arztbewertung	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Niedrigere Werte = größere Verbesserung.

Die Häufigkeit lokalen Hautbrennens war in der Tacrolimusgruppe höher als in der Hydrocortisongruppe. Pruritus verringerte sich im Verlaufe der Zeit in der Tacrolimusgruppe, nicht jedoch in der Hydrocortisongruppe. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte oder Vitalzeichen in einer der beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer.

Der Zweck der dritten randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie war eine Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von 0,03 % Tacrolimus-Salbe, die bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem einmal oder zweimal täglich im Vergleich zu 1 % Hydrocortisonacetat-Salbe zweimal täglich angewendet wurde. Die Behandlungsdauer betrug bis zu drei Wochen.

**Tabelle 3: Wirksamkeit nach Woche 3**

	Hydrocortisonacetat 1 % zweimal täglich (N = 207)	Tacrolimus 0,03 % einmal täglich (N = 207)	Tacrolimus 0,03 % zweimal täglich (N = 210)
--	--	---	--

Median mEASI prozentualer Rückgang (primärer Endpunkt)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Verbesserung $\geq 90$ % in Gesamt-Arztbewertung	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ Höhere Werte = größere Verbesserung.

Der primäre Endpunkt wurde als prozentualer Rückgang im mEASI nach Behandlung im Vergleich zum Anfangswert definiert. Eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung zeigte sich bei einmal und zweimal täglicher Anwendung von 0,03 % Tacrolimus-Salbe, verglichen mit zweimal täglicher Anwendung von Hydrocortisonacetat-Salbe ( $p < 0,001$  für beide). Die zweimal tägliche Anwendung von 0,03 % Tacrolimus-Salbe war wirksamer als die einmal tägliche Anwendung (Tabelle 3). Die Häufigkeit lokalen Hautbrennens war in der Tacrolimusgruppe höher als in der Hydrocortisongruppe. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte oder Vitalzeichen in einer der beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer.

In der vierten Studie erhielten annähernd 800 Patienten (im Alter von  $\geq 2$  Jahren) 0,1 % Tacrolimus-Salbe intermittierend oder kontinuierlich über bis zu vier Jahre in einer unkontrollierten Langzeit-Verträglichkeitsstudie, wobei 300 Patienten mindestens drei Jahre und 79 Patienten mindestens 42 Monate behandelt wurden. Bezogen auf Veränderungen der Ausgangswerte von EASI-Score und betroffener Körperoberfläche zeigten die Patienten altersunabhängig zu allen Messzeitpunkten eine Verbesserung ihres atopischen Ekzems. Zudem gab es keinen Hinweis auf eine Verschlechterung während der gesamten Studiendauer. Im Studienverlauf nahm die Häufigkeit der gesamten Nebenwirkungen bei allen Patienten unabhängig vom Alter ab. Die drei am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren grippeartige Symptome (Schnupfen, Erkältung, Influenza, obere Atemwegsinfektionen usw.), Pruritus und Hautbrennen. In dieser Langzeitstudie traten keine neuen Nebenwirkungen auf, die nicht schon in kürzeren und/oder früheren Studien berichtet worden wären.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungstherapie des leichten bis schweren atopischen Ekzems mit Tacrolimus-Salbe wurde in zwei ähnlich angelegten klinischen, multizentrischen Phase-III-Studien an 524 Patienten untersucht. Eine Untersuchung fand an erwachsenen Patienten ( $\geq 16$  Jahre), die andere an Patienten im Kindesalter (2 – 15 Jahre) statt. Beide Studien begannen mit einer offenen Phase (open-label period, OLP), in der Patienten im akuten Schub die betroffenen Bereiche höchstens sechs Wochen lang zweimal täglich mit Tacrolimus-Salbe behandelten, bis eine vorher definierte Besserung eintrat ( $\leq 2$  Punkte im Gesamturteil des Prüfarztes [Investigator's Global Assessment (IGA)], d. h. abgeheilt, fast abgeheilt oder leichte Erkrankung). In der anschließenden, höchstens zwölfmonatigen, unter Doppelblindbedingungen stattfindenden Kontrollperiode (DCP, disease control period) wurden die Patienten in zwei mit Tacrolimus-Salbe (0,1 % für Erwachsene, 0,03 % für Kinder) oder mit dem Vehikel behandelte Gruppen randomisiert. Die Salben wurden zweimal pro Woche (am Montag und am Donnerstag) einmal täglich angewendet. Wenn eine Verschlechterung eintrat, folgte bis zum Erreichen von  $\leq 2$  Punkten auf der IGA-Skala eine höchstens sechs Wochen dauernde, offene Behandlung mit zweimal täglich Tacrolimus-Salbe. Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Anzahl von Ekzemschüben in der Kontrollperiode, die „erhebliche therapeutische Maßnahmen“ erforderlich machten, d. h. eine Verschlechterung mit einem IGA von 3 bis 5 (mittelschwere, schwere oder sehr schwere Erkrankung) am 1. Tag des Ekzemschubs, und über sieben Tage lang behandelt werden mussten. Gemessen am primären Endpunkt und an den wichtigsten sekundären Endpunkten ergaben beide Studien eine signifikante Wirkung der zweimal wöchentlichen Behandlung mit Tacrolimus-Salbe über einen Zeitraum von zwölf Monaten in der Gesamtgruppe von Patienten mit leichtem bis schwerem atopischen Ekzem. Bei der Analyse einer Untergruppe von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem waren die Unterschiede ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 4). In diesen Studien traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die nicht schon in früheren Studien berichtet worden wären.

**Tabelle 4: Wirksamkeit (Untergruppe mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem)**

	Erwachsene ( $\geq 16$ Jahre)	Kinder (2 – 15 Jahre)
--	-------------------------------	-----------------------

	zweimal wöchentlich Tacrolimus 0,1 % (N = 80)	zweimal wöchentlich Vehikel (N = 73)	zweimal wöchentlich Tacrolimus 0,03 % (N = 78)	zweimal wöchentlich Vehikel (N = 75)
Mediane Anzahl von Ekzemschüben, die erhebliche therapeutische Maßnahmen erforderten, berichtet nach Risikodauer (% Patienten ohne solche Schübe)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Mediane Zeitspanne bis zum ersten Ekzemschub, der erhebliche therapeutische Maßnahmen erforderte	142 Tage	15 Tage	217 Tage	36 Tage
Mediane Anzahl von Ekzemschüben, berichtet nach Risikodauer (% Patienten ohne Ekzemschub)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediane Zeitspanne bis zum ersten Ekzemschub	123 Tage	14 Tage	146 Tage	17 Tage
Mittlerer Prozentsatz (Standardabweichung) von Tagen mit Behandlung eines Ekzemschubs	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

P < 0,001 zugunsten von Tacrolimus-Salbe 0,1 % (Erwachsene) und 0,03 % (Kinder) für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte.

Es wurde eine siebenmonatige doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie bei pädiatrischen Patienten (zwischen 2 und 11 Jahren) mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem durchgeführt. In einem Arm erhielten die Patienten 3 Wochen lang zweimal täglich und anschließend bis zur vollständigen Abheilung einmal täglich Protopic 0,03% Salbe (n = 121). Im Vergleichsarm erhielten die Patienten 2 Wochen lang zweimal täglich eine 1%ige Hydrocortisonacetat-Salbe (HA) zur Anwendung im Kopf- und Halsbereich und eine 0,1%ige Hydrocortisonbutyrat-Salbe zur Anwendung auf dem Rumpf und den Extremitäten (n = 111) und anschließend zweimal täglich HA zur Anwendung auf allen betroffenen Hautbereichen. Während dieser Phase erhielten alle Patienten und Kontrollen (n = 44) eine Primärimmunisierung sowie eine Reexposition mit einer Protein-Konjugat-Vakzine gegenüber *Neisseria Menigitidis* Serogruppe C.

Primärer Endpunkt der Studie war die Ansprechrate auf die Impfung, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einem bakteriziden Serum-Antikörpertiter (SBA)  $\geq 8$  bei der Visite in Woche 5. Die Auswertung der Ansprechrate in Woche 5 belegte die Äquivalenz der Behandlungsgruppen (Hydrocortison 98,3 %, Tacrolimus-Salbe 95,4 %; 7 – 11 Jahre: 100 % in beiden Armen). Die Ergebnisse in der Kontrollgruppe waren vergleichbar. Die Primärantwort auf die Impfung blieb unbeeinflusst.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass nach topischer Anwendung von Tacrolimus nur geringe Tacrolimus-Konzentrationen im systemischen Kreislauf auftreten, die, sofern sie überhaupt messbar sind, nur vorübergehend vorliegen.

#### Resorption

Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen, dass es nach einmaliger oder mehrmaliger topischer Applikation von Tacrolimus-Salbe zu keiner oder nur zu einer geringfügigen systemischen Verfügbarkeit von Tacrolimus kommt.

Die Ziel-Talspiegel für die systemische Immunsuppression für oral verabreichtes Tacrolimus liegen bei transplantierten Patienten bei 5–20 ng/ml. Bei den meisten Patienten mit atopischem Ekzem (Erwachsene und Kinder), die einmal oder wiederholt mit Tacrolimus-Salbe (0,03–0,1 %) behandelt wurden, und bei Kleinkindern im Alter ab 5 Monaten, die mit Tacrolimus-Salbe (0,03 %) behandelt wurden, lagen die Blutspiegel unter 1,0 ng/ml. In den Fällen, in denen Konzentrationen über 1,0 ng/ml gemessen wurden, waren diese nur vorübergehend. Die systemische Verfügbarkeit nimmt zu, je größer die behandelten Bereiche sind. Ausmaß und Rate der topischen Resorption nehmen jedoch mit Fortschreiten des Heilungsprozesses ab. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, bei denen etwa 50 % der Körperoberfläche behandelt wurden, war die systemische Verfügbarkeit (d. h. AUC) von Tacrolimus aus Protopic Salbe ungefähr 30-mal geringer als bei oraler Behandlung nach Nieren- oder Lebertransplantation mit immunsuppressiv wirksamen Dosen. Die niedrigste Konzentration von Tacrolimus im Blut, bei der systemische Wirkungen zu beobachten sind, ist nicht bekannt. Bei Patienten (Erwachsene und Kinder) unter Langzeittherapie mit Tacrolimus-Salbe (bis zu einem Jahr) waren keine Anzeichen für eine systemische Akkumulation von Tacrolimus zu erkennen.

#### Verteilung

Da Tacrolimus nach Applikation von Tacrolimus-Salbe nur geringfügig systemisch verfügbar ist, ist davon auszugehen, dass die hohe Plasmaproteinbindung von Tacrolimus (> 98,8 %) keine klinische Bedeutung hat.

Nach lokaler Anwendung von Tacrolimus-Salbe ist Tacrolimus selektiv in der Haut verfügbar bei minimaler Diffusion in die systemische Zirkulation.

#### Biotransformation

Eine Metabolisierung von Tacrolimus in der menschlichen Haut war nicht feststellbar. Systemisch verfügbares Tacrolimus wird weitgehend in der Leber über CYP3A4 metabolisiert.

#### Elimination

Intravenös verabreichtes Tacrolimus zeigte eine niedrige Clearance-Rate. Die mittlere Gesamtkörper-Clearance beträgt ca. 2,25 l/h. Die hepatische Clearance von systemisch verfügbarem Tacrolimus könnte bei Patienten mit schwerer Leberschädigung oder bei Personen, die gleichzeitig mit hochwirksamen CYP3A4-Hemmern behandelt werden, herabgesetzt sein.

Nach wiederholter topischer Anwendung der Salbe betrug die durchschnittliche Halbwertszeit von Tacrolimus bei Erwachsenen 75 Stunden und bei Kindern 65 Stunden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Tacrolimus nach topischer Anwendung ist der bei Erwachsenen berichteten vergleichbar, wobei eine minimale systemische Exposition und keine Anhaltspunkte für eine Kumulation beobachtet werden (siehe oben).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Toxizität bei mehrmaliger Anwendung und lokale Verträglichkeit

Mehrmalige topische Anwendung von Tacrolimus-Salbe oder Salbengrundlage verursachte an Ratten, Kaninchen und Zwergschweinen leichte Hautveränderungen wie Erytheme, Ödeme und Papeln. Langfristige topische Anwendung führte bei der Ratte zu systemischer Toxizität einschließlich Veränderungen an Nieren, Pankreas, Augen und Nervensystem. Den Veränderungen liegt eine hohe systemische Exposition gegenüber Tacrolimus zugrunde, die auf eine starke transdermale Resorption

von Tacrolimus bei Nagern zurückzuführen ist. Beim Zwergschwein war nach Behandlung mit hochkonzentrierter Tacrolimus-Salbe (3 %) als einzige systemische Veränderung ein leichter Rückgang der Körpergewichtszunahme bei weiblichen Tieren zu verzeichnen. Kaninchen waren gegenüber intravenöser Verabreichung von Tacrolimus besonders empfindlich und zeigten reversible kardiotoxische Veränderungen.

#### Mutagenität

Ein genotoxisches Potential von Tacrolimus war in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen nicht erkennbar.

#### Kanzerogenität

Systemische Kanzerogenitätsstudien an der Maus (18 Monate) und an der Ratte (24 Monate) ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential von Tacrolimus.

In einer 24-monatigen dermalen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen wurden bei Behandlung mit 0,1%iger Salbe keine Hauttumoren beobachtet. In der gleichen Studie wurde in Verbindung mit hoher systemischer Exposition eine erhöhte Inzidenz von Lymphomen beobachtet.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimus-Salbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimus-Salbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren

(Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Dieser Effekt trat bei den höheren Konzentrationen von 0,3% und 1% auf. Die Relevanz für den Menschen ist derzeit nicht bekannt.

Ob diese Wirkung von Tacrolimus durch systemische Immunsuppression oder über eine lokale Wirkung zustande kommt, ist unklar. Ein Risiko für Menschen kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da die Auswirkung der lokalen Immunsuppression bei Langzeitanwendung von Tacrolimus-Salbe nicht bekannt ist.

#### Reproduktionstoxizität

An Ratten und Kaninchen wurde eine toxische Wirkung auf Embryonen/Föten beobachtet. Diese traten jedoch nur bei Dosierungen auf, die bei den Muttertieren zu einer signifikanten Toxizität führten. Nach Gabe hoher subkutaner Dosen von Tacrolimus kam es bei männlichen Tieren zu einer verminderten Spermafunktion.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Weißes Vaseline  
Dickflüssiges Paraffin  
Propylencarbonat  
Gebleichtes Wachs  
Hartparaffin  
Butylhydroxytoluol (E321)  
All-*rac*-alpha Tocopherol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Verbundstofftube mit Innenbeschichtung aus Polyethylen niedriger Dichte, mit einem Schraubdeckel aus weißem Polypropylen.

Packungsgrößen: 10 g, 30 g und 60 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/02/201/001  
EU/1/02/201/002  
EU/1/02/201/005

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28 Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20 November 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Protopic 0,1% Salbe

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Protopic 0,1% Salbe enthält 1,0 mg Tacrolimus als Tacrolimus-Monohydrat (0,1 %).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Butylhydroxytoluol (E321) 15 Mikrogramm/g Salbe

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Salbe

Weiß bis leicht gelbliche Salbe.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Protopic 0,1% Salbe wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 16 Jahren).

Behandlung des Ekzemschubs

*Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)*

Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen.

Erhaltungstherapie

Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems zur Vorbeugung von Ekzemschüben und zur Verlängerung der schubfreien Intervalle bei Patienten mit häufigen Exazerbationen (d. h. viermal oder öfter pro Jahr), die initial auf eine Behandlung mit zweimal täglicher Applikation von Tacrolimus-Salbe nach spätestens 6 Wochen ansprechen (Ekzeme abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Protopic-Behandlung darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des atopischen Ekzems begonnen werden.

Protopic steht in zwei Stärken zur Verfügung, Protopic 0,03% und Protopic 0,1% Salbe.

Dosierung

Behandlung des Ekzemschubs

Protopic kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden. Die Behandlung soll nicht langfristig kontinuierlich erfolgen.

Die Behandlung mit Protopic ist schon bei den ersten Zeichen und Symptomen zu beginnen. Alle betroffenen Hautbereiche sind mit Protopic zu behandeln, bis die Ekzeme abgeheilt oder fast abgeheilt sind oder bis nur noch leichte Läsionen vorhanden sind. Danach kann eine Erhaltungstherapie

eingeleitet werden (siehe unten). Bei ersten Anzeichen eines Wiederauftretens (Wiederaufflammens) der Krankheitssymptome sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden.

#### *Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)*

Die Behandlung sollte mit Protopic 0,1% bei zweimal täglicher Anwendung begonnen und bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche fortgesetzt werden. Falls die Beschwerden wiederkehren, sollte erneut eine Behandlung mit Protopic 0,1% zweimal täglich begonnen werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die niedrigere Stärke Protopic 0,03% Salbe anzuwenden.

Gewöhnlich kommt es innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn zur Besserung. Ist nach zweiwöchiger Behandlung noch keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

#### *Ältere Patienten*

Spezielle Untersuchungen bei älteren Personen wurden nicht durchgeführt. Klinische Erfahrungen in dieser Patientenpopulation zeigen jedoch, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern von 2 bis 16 Jahren sollte nur Protopic 0,03% Salbe angewendet werden. Protopic Salbe sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, bis weitere Daten vorliegen.

#### Erhaltungstherapie

Patienten, die auf eine bis zu 6 Wochen dauernde Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zweimal täglich ansprechen (Ekzeme abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen), kommen für eine Erhaltungstherapie in Betracht.

#### *Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)*

Bei erwachsenen Patienten (ab 16 Jahren) ist Protopic 0,1% Salbe anzuwenden. Protopic Salbe ist zweimal pro Woche (z. B. am Montag und am Donnerstag) einmal täglich auf üblicherweise betroffene Bereiche aufzubringen, um ein Wiederaufflammen des Ekzems zu vermeiden. Zwischen den einzelnen Anwendungen sind 2- bis 3-tägige behandlungsfreie Intervalle einzuhalten.

Nach 12 Monaten sollte eine Nachuntersuchung durch den Arzt stattfinden und eine Entscheidung getroffen werden, ob die Erhaltungstherapie fortgesetzt werden soll, obwohl keine Sicherheitsdaten für eine mehr als 12 Monate dauernde Erhaltungstherapie vorliegen.

Bei Anzeichen eines Wiederaufflammens des Ekzems ist die Salbe erneut zweimal täglich anzuwenden (siehe oben unter „Behandlung des Ekzemschubs“).

#### *Ältere Patienten*

Spezielle Untersuchungen bei älteren Personen wurden nicht durchgeführt (siehe oben unter „Behandlung des Ekzemschubs“).

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern von 2 bis 16 Jahren ist ausschließlich Protopic 0,03% Salbe anzuwenden. Protopic Salbe sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, bis weitere Daten vorliegen.

#### Art der Anwendung

Protopic Salbe ist dünn auf die erkrankten oder üblicherweise betroffenen Hautbereiche aufzutragen. Mit Ausnahme der Schleimhäute kann Protopic Salbe auf alle Körperbereiche aufgebracht werden, auch auf Gesicht, Hals und im Bereich von Beugeflächen. Protopic Salbe sollte nicht unter Okklusion verwendet werden, da diese Art der Anwendung bei Patienten nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.4).



### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Makrolide im Allgemeinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit Protopic Salbe sollte die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolett (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung). Protopic Salbe darf nicht auf Hautläsionen aufgetragen werden, die möglicherweise maligne oder prä maligne sind. Jede neu aufgetretene Veränderung, die sich von einem vorhergehenden Ekzem innerhalb eines Behandlungsbereichs unterscheidet, sollte vom Arzt überprüft werden.

Die Anwendung von Tacrolimus-Salbe wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer Schädigung der Hautbarriere, z. B. Netherton-Syndrom, lamelläre Ichthyose, generalisierte Erythrodermie, Pyoderma gangraenosum oder kutane Graft-versus-Host-Reaktion. Bei diesen Hauterkrankungen kann die systemische Resorption von Tacrolimus erhöht sein. Nach dem Inverkehrbringen wurde bei diesen Erkrankungen über Fälle erhöhter Tacrolimus-Blutspiegel berichtet. Protopic soll nicht bei Patienten mit erblicher oder erworbener Immunschwäche sowie bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie angewendet werden.

Werden Patienten mit großflächiger Hautbeteiligung, insbesondere Kinder, über längere Zeit mit Protopic behandelt, ist Sorgfalt geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Therapie mit Protopic sollten die Patienten, insbesondere Kinder, kontinuierlich hinsichtlich des Ansprechens der Therapie und der Notwendigkeit zur Weiterführung der Behandlung beurteilt werden. Nach 12 Monaten Behandlung mit Protopic sollte diese Bewertung bei pädiatrischen Patienten auch das Aussetzen der Therapie in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Protopic enthält als Wirkstoff Tacrolimus, einen Calcineurin-Inhibitor. Längere systemische Gabe zur Steigerung der Immunsuppression bei transplantierten Patienten nach systemischer Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren war mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Lymphomen und malignen Hautveränderungen verbunden. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die mit Protopic behandelt wurden, wurden keine signifikanten systemischen Tacrolimus-Konzentrationen gefunden. Die Rolle der lokalen Immunsuppression ist nicht bekannt.

Basierend auf Langzeitstudien und Erfahrungen wurde ein Zusammenhang zwischen Protopic Salbe und der Entwicklung maligner Veränderungen nicht bestätigt. Endgültige Schlussfolgerungen können jedoch nicht gezogen werden. Es wird empfohlen, Tacrolimus-Salbe in der niedrigsten Stärke und mit der niedrigsten Häufigkeit für die kürzeste erforderliche Dauer zu verwenden, die vom Arzt aufgrund seiner Beurteilung des klinischen Zustandes des Patienten festgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Untersuchungen kam es in seltenen Fällen (0,8 %) zu Lymphadenopathie. In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um Infektionen (Haut, Atemwege, Zähne), die unter einer angemessenen Antibiotika-Behandlung abklangen. Eine zu Beginn der Therapie bestehende Lymphadenopathie muss untersucht und weiter beobachtet werden. Bei einer hartnäckigen Lymphadenopathie ist deren Ätiologie abzuklären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Protopic in Erwägung zu ziehen. Patienten, die unter der Behandlung eine Lymphadenopathie entwickeln, sind zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt.

Patienten mit atopischem Ekzem neigen zu oberflächlichen Hautinfektionen. Protopic Salbe ist nicht auf Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung des klinisch infizierten atopischen Ekzems

untersucht worden. Vor Beginn der Behandlung mit Protopic Salbe sollten klinische Infektionen an den zu behandelnden Stellen abgeheilt sein. Bei einer Behandlung mit Protopic ist das Risiko einer Follikulitis und Infektion mit Herpesviren erhöht (Herpes labialis, Eczema herpeticum, Kaposi varicelliforme Eruption) (siehe Abschnitt 4.8). Bei Vorliegen dieser Infektionen sind Risiken und Nutzen der Anwendung von Protopic gegeneinander abzuwägen.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von 2 Stunden vor bzw. nach Applikation von Protopic Salbe nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate wurde nicht untersucht. Über die gleichzeitige Verabreichung von systemischen Steroiden oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor.

Es muss darauf geachtet werden, Kontakt mit Augen und Schleimhäuten zu vermeiden. Bei versehentlicher Anwendung in diesen Bereichen ist die Salbe gründlich abzuwischen bzw. mit Wasser abzuwaschen.

Die Anwendung von Protopic Salbe unter Okklusion wurde an Patienten nicht untersucht. Okklusivverbände sind nicht zu empfehlen.

Wie bei allen topischen Arzneimitteln sollten die Patienten sich nach Applikation des Präparates die Hände waschen, sofern nicht die Hände selbst behandelt werden sollen.

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Trotz niedriger Blutspiegel nach topischer Anwendung muss die Salbe bei Patienten mit Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Protopic Salbe enthält Butylhydroxytoluol (E321) als sonstigen Bestandteil, welches örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Systematische Untersuchungen zu Wechselwirkungen von Tacrolimus-Salbe mit anderen topischen Arzneimitteln wurden nicht vorgenommen.

Tacrolimus wird in der menschlichen Haut nicht metabolisiert. Dies lässt darauf schließen, dass perkutane Wechselwirkungen, die den Metabolismus von Tacrolimus beeinträchtigen könnten, nicht zu erwarten sind.

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird über das hepatische Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Die systemische Verfügbarkeit von Tacrolimus nach topischer Anwendung ist gering ( $< 1,0$  ng/ml) und wird durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen mit bekannter hemmender Wirkung auf CYP3A4 wahrscheinlich nicht beeinflusst.

Dennoch kann die Möglichkeit des Auftretens von Wechselwirkungen nicht ausgeschlossen werden, so dass die gleichzeitige systemische Verabreichung von bekannten CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung mit Vorsicht erfolgen sollte.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern zwischen 2 und 11 Jahren wurden im Rahmen einer Studie mögliche Wechselwirkungen mit einem Protein-Konjugat-Impfstoff gegen *Neisseria meningitidis* Serogruppe C untersucht. Auswirkungen auf die Sofortantwort auf die Impfung, die Ausbildung eines Immungedächtnisses oder die humorale und zellvermittelte Immunität wurden nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tacrolimus-Salbe bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach systemischer Anwendung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Protopic Salbe darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

### Stillzeit

Untersuchungen am Menschen zeigen, dass systemisch verabreichtes Tacrolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Obwohl klinische Daten zeigen, dass die systemische Verfügbarkeit nach Anwendung von Tacrolimus-Salbe gering ist, wird das Stillen während der Behandlung mit Protopic Salbe nicht empfohlen.

### Fertilität

Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Prüfungen traten bei etwa 50 % aller Patienten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen und Jucken traten sehr häufig auf, waren gewöhnlich leicht oder mäßig stark ausgeprägt und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn wieder. Hautrötung war eine häufige Hautreizungserscheinung. Wärmegefühl, Schmerz, Parästhesie und Ausschlag an den Behandlungsstellen wurden ebenfalls häufig beobachtet. Unverträglichkeit gegenüber Alkohol (Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizungen nach dem Genuss alkoholischer Getränke) war häufig. Das Risiko des Auftretens von Follikulitis, Akne und Herpesvirus-Infektionen kann erhöht sein.

Im Folgenden sind Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Protopic vermutet wird, nach Organsystem aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		lokale Hautinfektion, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie, einschließlich, aber nicht begrenzt auf: Eczema herpeticum, Follikulitis, Herpes simplex, Herpesvirus-Infektion,		Herpes- simplex- Infektion am Auge*

		Kaposis varicelliforme Eruption*		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Alkoholunverträglichkeit (Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizungen nach Genuss alkoholischer Getränke)		
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie und Dysästhesie (Hyperästhesie, Brennen)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus	Akne*	Rosacea*, Lentigo*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brennen an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle	Wärmegefühl an der Applikationsstelle, Hautrötung an der Applikationsstelle, Schmerzen an der Applikationsstelle, Reizung an der Applikationsstelle, Parästhesie an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle		Ödem an der Applikationsstelle*
Untersuchungen				Wirkstoffspiegel erhöht* (siehe Abschnitt 4.4)

\*Die Nebenwirkung wurde nach Markteinführung berichtet.

#### Erhaltungstherapie

In einer Erhaltungstherapie-Studie (zweimal wöchentliche Behandlung) bei Erwachsenen und Kindern mit mäßigem bis schwerem atopischen Ekzem wurden zusätzlich die folgenden Nebenwirkungen häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet: Impetigo an der Applikationsstelle (7,7 % bei Kindern) und Infektionen an der Applikationsstelle (6,4 % bei Kindern und 6,3 % bei Erwachsenen).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung ist bei topischer Anwendung unwahrscheinlich.

Wird das Präparat versehentlich eingenommen, so können unterstützende Maßnahmen erforderlich sein. Dazu gehören eine Überwachung der Vitalzeichen und des klinischen Status. Wegen der Art der Salbengrundlage ist das Auslösen von Erbrechen oder eine Magenspülung nicht zu empfehlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide, ATC-Code: D11AH01

#### Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Der Wirkungsmechanismus von Tacrolimus bei atopischem Ekzem ist nicht vollständig geklärt. Die im Folgenden beschriebenen Mechanismen wurden zwar beobachtet, jedoch ist ihre klinische Bedeutung für die Behandlung des atopischen Ekzems nicht bekannt.

Tacrolimus bindet an ein spezifisches Zellplasma-Immunophilin (FKBP12) und hemmt dadurch in den T-Zellen calciumabhängige Wege der Signaltransduktion, wodurch die Transkription und Synthese von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderer Zytokine wie GM-CSF, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  verhindert werden. In aus gesunder menschlicher Haut isolierten Langerhans-Zellen reduzierte Tacrolimus *in vitro* die stimulierende Aktivität gegenüber T-Zellen. Ferner wurde nachgewiesen, dass Tacrolimus die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut sowie aus basophilen und eosinophilen Granulozyten hemmt.

Im Tierversuch unterdrückte Tacrolimus-Salbe Entzündungsreaktionen in experimentellen und spontanen Dermatitismodellen, die eine Ähnlichkeit mit atopischem Ekzem beim Menschen aufweisen. Durch Tacrolimus-Salbe wurde beim Tier weder eine Verminderung der Hautdicke noch eine Atrophie der Haut hervorgerufen.

Bei Patienten mit atopischem Ekzem ging die Besserung der Hautschäden während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen einher.

Tacrolimus-Salbe hat beim Menschen keinen Einfluss auf die Kollagensynthese.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Protopic wurden an mehr als 18.500 Patienten unter Therapie mit Tacrolimus-Salbe in Phase-I- bis Phase-III-Studien untersucht. Die Daten der sechs wichtigsten Studien werden hier vorgestellt.

In einer 6-monatigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie wurde 0,1%ige Tacrolimus-Salbe zweimal täglich bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem angewendet und mit einer topischen Kortikosteroidbehandlung (0,1 % Hydrocortisonbutyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1 % Hydrocortisonacetat auf Gesicht und Nacken) verglichen. Primärer Endpunkt war die Ansprechrates nach 3 Monaten Behandlung, definiert als Anteil der Patienten, die mindestens 60 % Verbesserung beim mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) nach 3 Monaten im Vergleich zum Anfangswert aufwiesen. Die Ansprechrates in der 0,1 %-Tacrolimusgruppe (71,6 %) war signifikant höher als in der Gruppe mit topischem Kortikosteroid (50,8 %;  $p < 0,001$ ; Tabelle 1). Die Ansprechrates nach 6 Monaten war der nach 3 Monaten vergleichbar.

**Tabelle 1: Wirksamkeit nach 3 Monaten**

	Topisches Kortikosteroid§ (N = 485)	Tacrolimus 0,1 % (N = 487)
Ansprechrates von $\geq 60$ % Verbesserung im mEASI (primärer Endpunkt)§§	50,8 %	71,6 %
Verbesserung $\geq 90$ % in Gesamt- Arztbewertung	28,5 %	47,7 %

§ Topische Kortikosteroid-Behandlung = 0,1 % Hydrocortisonbutyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1 % Hydrocortisonacetat auf Gesicht und Nacken.

§§ Höhere Werte = größere Verbesserung.

Häufigkeit und Art der meisten Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Brennen, Herpesvirus-Infektionen, Alkoholunverträglichkeit (Gesichtsrötung oder Hautreizungen nach Genuss

alkoholischer Getränke), Hautkribbeln, Hyperästhesie, Akne und Pilzinfektionen der Haut traten in der Tacrolimusgruppe öfter auf. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte oder Vitalzeichen in einer der beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer.

In einer zweiten Studie erhielten Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem zweimal täglich über drei Wochen 0,03%ige Tacrolimus-Salbe, 0,1%ige Tacrolimus-Salbe oder 1%ige Hydrocortisonacetat-Salbe. Der primäre Endpunkt war die AUC (area under the curve) des mEASI als prozentuale Abweichung vom Ausgangswert über die Behandlungsperiode. Die Ergebnisse dieser randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zeigten, dass 0,1 % und 0,03 % Tacrolimus-Salbe signifikant wirksamer ( $p < 0,001$  für beide) sind als 1 % Hydrocortisonacetat-Salbe (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Wirksamkeit nach Woche 3**

	Hydrocortisonacetat 1 % (N = 185)	Tacrolimus 0,03 % (N = 189)	Tacrolimus 0,1 % (N = 186)
Median mEASI als Prozent vom mittleren AUC des Ausgangswertes (primärer Endpunkt)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Verbesserung $\geq 90$ % in Gesamt-Arztbewertung	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Niedrigere Werte = größere Verbesserung.

Die Häufigkeit lokalen Hautbrennens war in der Tacrolimusgruppe höher als in der Hydrocortisongruppe. Pruritus verringerte sich im Verlaufe der Zeit in der Tacrolimusgruppe, nicht jedoch in der Hydrocortisongruppe. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte oder Vitalzeichen in einer der beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer.

Der Zweck der dritten randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie war eine Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von 0,03 % Tacrolimus-Salbe, die bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem einmal oder zweimal täglich im Vergleich zu 1 % Hydrocortisonacetat-Salbe zweimal täglich angewendet wurde. Die Behandlungsdauer betrug bis zu drei Wochen.

**Tabelle 3: Wirksamkeit nach Woche 3**

	Hydrocortisonacetat 1 % zweimal täglich (N = 207)	Tacrolimus 0,03 % einmal täglich (N = 207)	Tacrolimus 0,03 % zweimal täglich (N = 210)
Median mEASI prozentualer Rückgang (primärer Endpunkt)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Verbesserung $\geq 90$ % in Gesamt-Arztbewertung	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ Höhere Werte = größere Verbesserung

Der primäre Endpunkt wurde als prozentualer Rückgang im mEASI nach Behandlung im Vergleich zum Anfangswert definiert. Eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung zeigte sich bei einmal und zweimal täglicher Anwendung von 0,03 % Tacrolimus-Salbe, verglichen mit zweimal täglicher Anwendung von Hydrocortisonacetat-Salbe ( $p < 0,001$  für beide). Die zweimal tägliche Anwendung von 0,03 % Tacrolimus-Salbe war wirksamer als die einmal tägliche Anwendung (Tabelle 3). Die Häufigkeit lokalen Hautbrennens war in der Tacrolimusgruppe höher als in der Hydrocortisongruppe. Es gab keine klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte oder Vitalzeichen in einer der beiden Behandlungsgruppen über die gesamte Studiendauer.

In der vierten Studie erhielten annähernd 800 Patienten (im Alter von  $\geq 2$  Jahren) 0,1 % Tacrolimus-Salbe intermittierend oder kontinuierlich über bis zu vier Jahre in einer unkontrollierten Langzeit-

Verträglichkeitsstudie, wobei 300 Patienten mindestens drei Jahre und 79 Patienten mindestens 42 Monate behandelt wurden. Bezogen auf Veränderungen der Ausgangswerte von EASI-Score und betroffener Körperoberfläche zeigten die Patienten altersunabhängig zu allen Messzeitpunkten eine Verbesserung ihres atopischen Ekzems. Zudem gab es keinen Hinweis auf eine Verschlechterung während der gesamten Studiendauer. Im Studienverlauf nahm die Häufigkeit der gesamten Nebenwirkungen bei allen Patienten unabhängig vom Alter ab. Die drei am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren grippeartige Symptome (Schnupfen, Erkältung, Influenza, obere Atemwegsinfektionen usw.), Pruritus und Hautbrennen. In dieser Langzeitstudie traten keine neuen Nebenwirkungen auf, die nicht schon in kürzeren und/oder früheren Studien berichtet worden wären.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Erhaltungstherapie des leichten bis schweren atopischen Ekzems mit Tacrolimus-Salbe wurde in zwei ähnlich angelegten klinischen, multizentrischen Phase-III-Studien an 524 Patienten untersucht. Eine Untersuchung fand an erwachsenen Patienten ( $\geq 16$  Jahre), die andere an Patienten im Kindesalter (2 – 15 Jahre) statt. Beide Studien begannen mit einer offenen Phase (open-label period, OLP), in der Patienten im akuten Schub die betroffenen Bereiche höchstens sechs Wochen lang zweimal täglich mit Tacrolimus-Salbe behandelten, bis eine vorher definierte Besserung eintrat ( $\leq 2$  Punkte im Gesamturteil des Prüfarztes [Investigator's Global Assessment (IGA)], d. h. abgeheilt, fast abgeheilt oder leichte Erkrankung). In der anschließenden, höchstens zwölfmonatigen, unter Doppelblindbedingungen stattfindenden Kontrollperiode (DCP, disease control period) wurden die Patienten in zwei mit Tacrolimus-Salbe (0,1 % für Erwachsene, 0,03 % für Kinder) oder mit dem Vehikel behandelte Gruppen randomisiert. Die Salben wurden zweimal pro Woche (am Montag und am Donnerstag) einmal täglich angewendet. Wenn eine Verschlechterung eintrat, folgte bis zum Erreichen von  $\leq 2$  Punkten auf der IGA-Skala eine höchstens sechs Wochen dauernde, offene Behandlung mit zweimal täglich Tacrolimus-Salbe. Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Anzahl von Ekzemschüben in der Kontrollperiode, die „erhebliche therapeutische Maßnahmen“ erforderlich machten, d. h. eine Verschlechterung mit einem IGA von 3 bis 5 (mittelschwere, schwere oder sehr schwere Erkrankung) am 1. Tag des Ekzemschubs, und über sieben Tage lang behandelt werden mussten. Gemessen am primären Endpunkt und an den wichtigsten sekundären Endpunkten ergaben beide Studien eine signifikante Wirkung der zweimal wöchentlichen Behandlung mit Tacrolimus-Salbe über einen Zeitraum von zwölf Monaten in der Gesamtgruppe von Patienten mit leichtem bis schwerem atopischen Ekzem. Bei der Analyse einer Untergruppe von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem waren die Unterschiede ebenfalls statistisch signifikant (Tabelle 4). In diesen Studien traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die nicht schon in früheren Studien berichtet worden wären.

**Tabelle 4: Wirksamkeit (Untergruppe mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem)**

	Erwachsene ( $\geq 16$ Jahre)		Kinder (2 – 15 Jahre)	
	zweimal wöchentlich Tacrolimus 0,1 % (N = 80)	zweimal wöchentlich Vehikel (N = 73)	zweimal wöchentlich Tacrolimus 0,03 % (N = 78)	zweimal wöchentlich Vehikel (N = 75)
Mediane Anzahl von Ekzemschüben, die erhebliche therapeutische Maßnahmen erforderten, berichtet nach Risikodauer (% Patienten ohne solche Schübe)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Mediane Zeitspanne bis zum ersten Ekzemschub, der erhebliche therapeutische Maßnahmen erforderte	142 Tage	15 Tage	217 Tage	36 Tage

Mediane Anzahl von Ekzemschüben, berichtet nach Risikodauer (% Patienten ohne Ekzemschub)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediane Zeitspanne bis zum ersten Ekzemschub	123 Tage	14 Tage	146 Tage	17 Tage
Mittlerer Prozentsatz (Standardabweichung) von Tagen mit Behandlung eines Ekzemschubs	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$P < 0,001$  zugunsten von Tacrolimus-Salbe 0,1 % (Erwachsene) und 0,03 % (Kinder) für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte.

Es wurde eine siebenmonatige doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie bei pädiatrischen Patienten (zwischen 2 und 11 Jahren) mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem durchgeführt. In einem Arm erhielten die Patienten 3 Wochen lang zweimal täglich und anschließend bis zur vollständigen Abheilung einmal täglich Protopic 0,03% Salbe ( $n = 121$ ). Im Vergleichsarm erhielten die Patienten 2 Wochen lang zweimal täglich eine 1%ige Hydrocortisonacetat-Salbe (HA) zur Anwendung im Kopf- und Halsbereich und eine 0,1%ige Hydrocortisonbutyrat-Salbe zur Anwendung auf dem Rumpf und den Extremitäten ( $n = 111$ ) und anschließend zweimal täglich HA zur Anwendung auf allen betroffenen Hautbereichen. Während dieser Phase erhielten alle Patienten und Kontrollen ( $n = 44$ ) eine Primärimmunisierung sowie eine Reexposition mit einer Protein-Konjugat-Vakzine gegenüber *Neisseria Menigitidis* Serogruppe C.

Primärer Endpunkt der Studie war die Ansprechrate auf die Impfung, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einem bakteriziden Serum-Antikörpertiter (SBA)  $\geq 8$  bei der Visite in Woche 5. Die Auswertung der Ansprechrate in Woche 5 belegte die Äquivalenz der Behandlungsgruppen (Hydrocortison 98,3 %, Tacrolimus-Salbe 95,4 %; 7 – 11 Jahre: 100 % in beiden Armen). Die Ergebnisse in der Kontrollgruppe waren vergleichbar.

Die Primärantwort auf die Impfung blieb unbeeinflusst.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass nach topischer Anwendung von Tacrolimus nur geringe Tacrolimus-Konzentrationen im systemischen Kreislauf auftreten, die, sofern sie überhaupt messbar sind, nur vorübergehend vorliegen.

### Resorption

Untersuchungen an gesunden Probanden zeigen, dass es nach einmaliger oder mehrmaliger topischer Applikation von Tacrolimus-Salbe zu keiner oder nur zu einer geringfügigen systemischen Verfügbarkeit von Tacrolimus kommt.

Die Ziel-Talspiegel für die systemische Immunsuppression für oral verabreichtes Tacrolimus liegen bei transplantierten Patienten bei 5–20 ng/ml. Bei den meisten Patienten mit atopischem Ekzem (Erwachsene und Kinder), die einmal oder wiederholt mit Tacrolimus-Salbe (0,03–0,1 %) behandelt wurden, und bei Kleinkindern im Alter ab 5 Monaten, die mit Tacrolimus-Salbe (0,03 %) behandelt wurden, lagen die Blutspiegel unter 1,0 ng/ml. In den Fällen, in denen Konzentrationen über 1,0 ng/ml gemessen wurden, waren diese nur vorübergehend. Die systemische Verfügbarkeit nimmt zu, je größer die behandelten Bereiche sind. Ausmaß und Rate der topischen Resorption nehmen jedoch mit Fortschreiten des Heilungsprozesses ab. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, bei denen etwa 50 % der Körperoberfläche behandelt wurden, war die systemische Verfügbarkeit (d. h. AUC) von Tacrolimus aus Protopic Salbe ungefähr 30-mal geringer als bei oraler Behandlung nach Nieren-



oder Lebertransplantation mit immunsuppressiv wirksamen Dosen. Die niedrigste Konzentration von Tacrolimus im Blut, bei der systemische Wirkungen zu beobachten sind, ist nicht bekannt. Bei Patienten (Erwachsene und Kinder) unter Langzeittherapie mit Tacrolimus-Salbe (bis zu einem Jahr) waren keine Anzeichen für eine systemische Akkumulation von Tacrolimus zu erkennen.

#### Verteilung

Da Tacrolimus nach Applikation von Tacrolimus-Salbe nur geringfügig systemisch verfügbar ist, ist davon auszugehen, dass die hohe Plasmaproteinbindung von Tacrolimus (> 98,8 %) keine klinische Bedeutung hat.

Nach lokaler Anwendung von Tacrolimus-Salbe ist Tacrolimus selektiv in der Haut verfügbar bei minimaler Diffusion in die systemische Zirkulation.

#### Biotransformation

Eine Metabolisierung von Tacrolimus in der menschlichen Haut war nicht feststellbar. Systemisch verfügbares Tacrolimus wird weitgehend in der Leber über CYP3A4 metabolisiert.

#### Elimination

Intravenös verabreichtes Tacrolimus zeigte eine niedrige Clearance-Rate. Die mittlere Gesamtkörper-Clearance beträgt ca. 2,25 l/h. Die hepatische Clearance von systemisch verfügbarem Tacrolimus könnte bei Patienten mit schwerer Leberschädigung oder bei Personen, die gleichzeitig mit hochwirksamen CYP3A4-Hemmern behandelt werden, herabgesetzt sein.

Nach wiederholter topischer Anwendung der Salbe betrug die durchschnittliche Halbwertszeit von Tacrolimus bei Erwachsenen 75 Stunden und bei Kindern 65 Stunden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Tacrolimus nach topischer Anwendung ist der bei Erwachsenen berichteten vergleichbar, wobei eine minimale systemische Exposition und keine Anhaltspunkte für eine Kumulation beobachtet werden (siehe oben).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Toxizität bei mehrmaliger Anwendung und lokale Verträglichkeit

Mehrmalige topische Anwendung von Tacrolimus-Salbe oder Salbengrundlage verursachte an Ratten, Kaninchen und Zwergschweinen leichte Hautveränderungen wie Erytheme, Ödeme und Papeln. Langfristige topische Anwendung führte bei der Ratte zu systemischer Toxizität einschließlich Veränderungen an Nieren, Pankreas, Augen und Nervensystem. Den Veränderungen liegt eine hohe systemische Exposition gegenüber Tacrolimus zugrunde, die auf eine starke transdermale Resorption von Tacrolimus bei Nagern zurückzuführen ist. Beim Zwergschwein war nach Behandlung mit hochkonzentrierter Tacrolimus-Salbe (3 %) als einzige systemische Veränderung ein leichter Rückgang der Körpergewichtszunahme bei weiblichen Tieren zu verzeichnen.

Kaninchen waren gegenüber intravenöser Verabreichung von Tacrolimus besonders empfindlich und zeigten reversible kardiotoxische Veränderungen.

#### Mutagenität

Ein genotoxisches Potential von Tacrolimus war in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen nicht erkennbar.

#### Kanzerogenität

Systemische Kanzerogenitätsstudien an der Maus (18 Monate) und an der Ratte (24 Monate) ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential von Tacrolimus.

In einer 24-monatigen dermalen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen wurden bei Behandlung mit 0,1%iger Salbe keine Hauttumoren beobachtet. In der gleichen Studie wurde in Verbindung mit hoher systemischer Exposition eine erhöhte Inzidenz von Lymphomen beobachtet.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimus-Salbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimus-Salbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Dieser Effekt trat bei den höheren

Konzentrationen von 0,3% und 1% auf. Die Relevanz für den Menschen ist derzeit nicht bekannt. Ob diese Wirkung von Tacrolimus durch systemische Immunsuppression oder über eine lokale Wirkung zustande kommt, ist unklar. Ein Risiko für Menschen kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, da die Auswirkung der lokalen Immunsuppression bei Langzeitanwendung von Tacrolimus-Salbe nicht bekannt ist.

#### Reproduktionstoxizität

An Ratten und Kaninchen wurde eine toxische Wirkung auf Embryonen/Föten beobachtet. Diese traten jedoch nur bei Dosierungen auf, die bei den Muttertieren zu einer signifikanten Toxizität führten. Nach Gabe hoher subkutaner Dosen von Tacrolimus kam es bei männlichen Tieren zu einer verminderten Spermafunktion.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Weißes Vaseline  
Dickflüssiges Paraffin  
Propylencarbonat  
Gbleichtes Wachs  
Hartparaffin  
Butylhydroxytoluol (E321)  
All-*rac*-alpha-Tocopherol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Verbundstofftube mit Innenbeschichtung aus Polyethylen niedriger Dichte, mit einem Schraubdeckel aus weißem Polypropylen.

Packungsgrößen: 10 g, 30 g und 60 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/02/201/003  
EU/1/02/201/004  
EU/1/02/201/006

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 28 Februar 2002  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20 November 2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Irland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen zukünftigen Aktualisierungen – festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risiko-Management-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### PROTOPIC 0,03% SALBE (10 g, 30 g, 60 g FALTSCHACHTEL)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Protopic 0,03% Salbe  
Tacrolimus-Monohydrat

#### 2. WIRKSTOFF

1 g Salbe enthält: 0,3 mg Tacrolimus (als Monohydrat)

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs, Hartparaffin, Butylhydroxytoluol (E321), all-*rac*-alpha-Tocopherol.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Salbe

10 g  
30 g  
60 g

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Anwendung auf der Haut

Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

EXP

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/02/201/005 10 g  
EU/1/02/201/001 30 g  
EU/1/02/201/002 60 g

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Protopic 0,03%

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****PROTOPIC 0,03% SALBE (10 g TUBE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Protopic 0,03% Salbe  
Tacrolimus-Monohydrat  
Anwendung auf der Haut

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 g

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 25°C lagern.

EU/1/02/201/005

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****PROTOPIC 0,03% SALBE (30 g, 60 g TUBE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Protopic 0,03% Salbe  
Tacrolimus-Monohydrat

**2. WIRKSTOFF**

1 g Salbe enthält: 0,3 mg Tacrolimus (als Monohydrat)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs, Hartparaffin, Butylhydroxytoluol (E321), all-*rac*-alpha-Tocopherol.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Salbe

30 g  
60 g

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Anwendung auf der Haut

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/02/201/001 30 g  
EU/1/02/201/002 60 g

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**PROTOPIC 0,1% SALBE (10 g, 30 g, 60 g FALTSCHACHTEL)**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Protopic 0,1% Salbe  
Tacrolimus-Monohydrat

### 2. WIRKSTOFF

1 g Salbe enthält: 1,0 mg Tacrolimus (als Monohydrat)

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs, Hartparaffin, Butylhydroxytoluol (E321), all-*rac*-alpha-Tocopherol.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Salbe

10 g  
30 g  
60 g

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Anwendung auf der Haut

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

EXP

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/02/201/006 10 g  
EU/1/02/201/003 30 g  
EU/1/02/201/004 60 g

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Protopic 0,1%

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****PROTOPIC 0,1% SALBE (10 g TUBE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Protopic 0,1% Salbe  
Tacrolimus-Monohydrat  
Anwendung auf der Haut

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 g

**6. WEITERE ANGABEN**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 25°C lagern.

EU/1/02/201/006

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS****PROTOPIC 0,1% SALBE (30 g, 60 g TUBE)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Protopic 0,1% Salbe  
Tacrolimus-Monohydrat

**2. WIRKSTOFF**

1 g Salbe enthält: 1,0 mg Tacrolimus (als Monohydrat)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs, Hartparaffin, Butylhydroxytoluol (E321), all-*rac*-alpha-Tocopherol.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Salbe

30 g  
60 g

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Anwendung auf der Haut

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

EXP

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25°C lagern.



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

**12. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/02/201/003 30 g  
EU/1/02/201/004 60 g

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Protopic 0,03% Salbe** Tacrolimus-Monohydrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Protopic und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protopic beachten?
3. Wie ist Protopic anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Protopic aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Protopic und wofür wird es angewendet?**

Tacrolimus-Monohydrat, der arzneilich wirksame Bestandteil von Protopic, ist ein immunmodulierender Wirkstoff.

Protopic 0,03% Salbe wird zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Neurodermitis) bei Erwachsenen angewendet, die nicht ausreichend auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern (ab 2 Jahren), die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben.

Wenn es nach einer bis zu sechswöchigen Behandlung eines Ekzemschubs zur vollständigen oder fast vollständigen Abheilung eines mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems gekommen ist und Sie häufig wiederkehrende Schübe (d. h. 4-mal oder öfter pro Jahr) haben, kann die zweimal wöchentliche Anwendung von Protopic 0,03% Salbe möglicherweise ein Wiederaufflammen des Ekzems verhindern oder die schubfreie Zeit verlängern.

Beim atopischen Ekzem kommt es infolge einer Überreaktion des Immunsystems der Haut zu einer Hautentzündung (Juckreiz, Rötung, trockene Haut). Protopic verändert die abnorme Immunantwort und lindert Hautentzündung und Juckreiz.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protopic beachten?**

##### **Protopic darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tacrolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels bzw. gegen Makrolid-Antibiotika (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin) sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Protopic anwenden:

- Wenn Sie eine **Leberinsuffizienz** haben;

- Wenn Sie irgendwelche **maligne Hautveränderungen** (Tumore) oder wenn Sie aus irgendeinem Grunde ein **geschwächtes** (immunkomprimiertes) **Immunsystem** haben;
- Wenn Sie eine **erblich bedingte Erkrankung der Hautbarriere**, z. B. das Netherton-Syndrom, die lamelläre Ichthyose (eine starke Hautschuppung auf Grund einer Verdickung der äußeren Hautschicht) haben oder an der entzündlichen Hauterkrankung **Pyoderma gangraenosum (Geschwürbildung)** oder an einer **generalisierten Erythrodermie** (entzündliche Rötung und Ablösung der gesamten Haut) leiden;
- Wenn Sie eine kutane Graft-versus-Host-Reaktion (eine Immunreaktion der Haut, die bei Knochenmark transplantierten Patienten üblich ist) haben;
- Wenn Sie schon zu Beginn der Behandlung **geschwollene Lymphknoten** haben. Wenn Ihre Lymphknoten während der Behandlung mit Protopic anschwellen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie **infizierte Hautstellen** haben. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.
- Wenn Sie irgendeine **Veränderung im Erscheinungsbild Ihrer Haut** bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Basierend auf Langzeitstudien und Erfahrungen wurde ein Zusammenhang zwischen Protopic Salbe und der Entwicklung maligner Veränderungen nicht bestätigt. Endgültige Schlussfolgerungen können jedoch nicht gezogen werden.
- Vermeiden Sie es, die Haut über längere Zeit natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht (z. B. auf einer Sonnenbank) auszusetzen. Wenn Sie sich nach dem Auftragen von Protopic im Freien aufhalten, benutzen Sie am besten einen Sonnenschutz und tragen Sie locker sitzende Kleidung, die die Haut vor der Sonne schützt. Lassen Sie sich außerdem von Ihrem Arzt über weitere geeignete Sonnenschutzmaßnahmen beraten. Wenn Ihnen eine Lichttherapie verschrieben wird, unterrichten Sie bitte Ihren Arzt darüber, dass Sie Protopic anwenden, da die gleichzeitige Anwendung von Protopic und einer Lichttherapie nicht empfohlen wird.
- Wenn Ihnen Ihr Arzt zur Erhaltung des schubfreien Zustandes Ihrer Haut die zweimal wöchentliche Anwendung von Protopic verordnet, sollten Sie sich spätestens alle 12 Monate einer Nachuntersuchung unterziehen, auch wenn Sie keine Beschwerden haben. Bei Kindern sollte die Erhaltungstherapie nach 12 Monaten unterbrochen werden, um die Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie beurteilen zu können.
- Der Arzt wird den klinischen Zustand des Patienten beurteilen. Basierend darauf wird empfohlen, Tacrolimus-Salbe in der niedrigstmöglichen Stärke, so selten wie möglich sowie mit der kürzesten erforderlichen Dauer zu verwenden.

### **Kinder**

- Protopic Salbe ist zur Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren nicht zugelassen. Daher darf sie nicht bei dieser Altersgruppe eingesetzt werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt.
- Die Auswirkung einer Behandlung mit Protopic auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern, speziell bei kleinen Kindern, ist nicht bekannt.

### **Anwendung von Protopic zusammen mit anderen Arzneimitteln und Kosmetika**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Feuchtigkeitscremes und -lotionen können während der Behandlung mit Protopic verwendet werden. Diese Produkte sollten jedoch nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach der Anwendung von Protopic aufgetragen werden.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Protopic mit anderen Präparaten, die auf die Haut aufgetragen werden, sowie bei der Einnahme von oralen Kortikosteroiden (z. B. Cortison) oder Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinflussen, liegen keine Untersuchungen vor.

### **Anwendung von Protopic zusammen mit Alkohol**

Während der Behandlung mit Protopic kann der Genuss alkoholischer Getränke dazu führen, dass die Haut bzw. das Gesicht rot werden und sich heiß anfühlen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Protopic enthält Butylhydroxytoluol (E321)**

Protopic enthält Butylhydroxytoluol (E321). Butylhydroxytoluol (E321) kann örtlich begrenzt lokale Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

## **3. Wie ist Protopic anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Tragen Sie Protopic dünn auf die erkrankten Hautbereiche auf.
- Protopic darf auf den meisten Körperstellen angewendet werden, auch im Gesicht, am Hals, in den Ellenbeugen und Kniebeugen.
- Die Salbe darf nicht in Nase, Mund oder Augen angewendet werden. Kommt die Salbe mit diesen Bereichen in Berührung, muss sie sorgfältig abgewischt bzw. mit Wasser abgewaschen werden.
- Die behandelten Bereiche dürfen nicht mit Verbänden oder Umschlägen abgedeckt werden.
- Waschen Sie sich nach dem Auftragen von Protopic die Hände, es sei denn, die Hände selbst sollen behandelt werden.
- Bevor Sie Protopic nach einem Bad oder einer Dusche auftragen, sorgen Sie bitte dafür, dass Ihre Haut vollkommen trocken ist.

### **Kinder (ab 2 Jahren)**

Wenden Sie Protopic 0,03% Salbe bis zu drei Wochen lang zweimal täglich – einmal morgens und einmal abends – an. Danach sollte die Salbe einmal täglich auf alle erkrankten Hautbereiche aufgetragen werden, so lange, bis das Ekzem verschwunden ist.

### **Erwachsene (ab 16 Jahren)**

Für erwachsene Patienten (ab 16 Jahren) steht Protopic in zwei Stärken zur Verfügung (Protopic 0,03% und Protopic 0,1% Salbe). Ihr Arzt wird entscheiden, welche Stärke für Sie am besten geeignet ist.

Für gewöhnlich wird die Behandlung mit Protopic 0,1% Salbe zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends, begonnen, bis das Ekzem abklingt. Je nachdem, wie Ihr Ekzem auf die Behandlung mit Protopic anspricht, wird Ihr Arzt entscheiden, ob die Anwendungshäufigkeit reduziert werden kann oder die niedrigere Stärke Protopic 0,03% Salbe angewendet werden soll.

Behandeln Sie alle erkrankten Hautbereiche so lange, bis das Ekzem verschwunden ist. In der Regel tritt innerhalb einer Woche eine Besserung ein. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt über andere Behandlungsmöglichkeiten, wenn es nach 2 Wochen noch zu keiner Besserung gekommen ist.

Eventuell empfiehlt Ihnen Ihr Arzt die zweimal wöchentliche Anwendung von Protopic (Protopic 0,03% für Kinder und Protopic 0,1% für Erwachsene), nachdem Ihr atopisches Ekzem abgeheilt oder fast abgeheilt ist. Protopic Salbe ist an zwei Wochentagen (z. B. am Montag und am Donnerstag) einmal täglich auf die üblicherweise betroffenen Hautbereiche aufzutragen. Zwischen den Anwendungen sollten 2 – 3 behandlungsfreie Tage liegen.

Treten die Symptome erneut auf, ist Protopic, wie oben beschrieben, zweimal täglich anzuwenden und zur Überprüfung Ihrer Behandlung ein Termin mit Ihrem Arzt zu vereinbaren.

**Wenn Sie versehentlich etwas Salbe schlucken**

Wenn Sie versehentlich Salbe geschluckt haben, setzen Sie sich möglichst bald mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung. Versuchen Sie nicht, Erbrechen auszulösen.

**Wenn Sie die Anwendung von Protopic vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben, die Salbe zur vorgesehenen Zeit aufzutragen, tun Sie dies bitte, sobald Sie es bemerken, und setzen Sie dann die Behandlung wie vorher fort.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Brennen und Juckreiz

Diese Symptome sind gewöhnlich nur leicht bis mäßig ausgeprägt und verschwinden im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn wieder.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautrötung
- Wärmegefühl
- Schmerz
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut (speziell auf heiß und kalt)
- Prickeln der Haut
- Ausschlag
- lokale Hautinfektionen, unabhängig von der jeweiligen Ursache, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: entzündete oder infizierte Haarfollikel, Herpesvirus-Infektionen (z. B. Lippenherpes, sich über den Körper ausbreitende Herpesinfektion)
- Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizung sind nach dem Genuss alkoholischer Getränke ebenfalls häufig festzustellen

Gelegentlich (kann weniger als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Akne

Nach zweimal wöchentlicher Behandlung wurde bei Kindern und Erwachsenen über Infektionen an der Behandlungsstelle berichtet. Über Impetigo, eine oberflächliche bakteriell bedingte Hautinfektion, bei der es in der Regel zur Bildung von Blasen oder wunden Stellen auf der Haut kommt, wurde bei Kindern berichtet.

Über Rosacea (Gesichtsrötung), Rosacea-ähnliche Dermatitis, Lentigo (Auftreten flacher, brauner Flecken auf der Haut), Ödeme an der Applikationsstelle und Herpes-simplex-Infektionen am Auge wurde nach dem Inverkehrbringen berichtet.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Protopic aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Tube und dem Umkarton nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. Nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Protopic enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tacrolimus-Monohydrat.  
1 g Protopic 0,03% Salbe enthält 0,3 mg Tacrolimus (als Tacrolimus-Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs, Hartparaffin, Butylhydroxytoluol (E321) und all-*rac*-alpha-Tocopherol.

### **Wie Protopic aussieht und Inhalt der Packung**

Protopic ist eine weiße bis leicht gelbliche Salbe und ist in Tuben zu 10 g, 30 g und 60 g erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Protopic ist in zwei Stärken erhältlich (Protopic 0,03% und Protopic 0,1% Salbe).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

### **Hersteller**

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

LEO Pharma N.V./S.A  
Tél/Tel: +32 3 740 7868

#### **Lietuva**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danija

#### **България**

LEO Pharma A/S  
Тел.: +45 44 94 58 88  
Дания

#### **Luxembourg/Luxemburg**

LEO Pharma N.V./S.A  
Tél/Tel: +32 3 740 7868

#### **Česká republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 734 575 982

#### **Magyarország**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Dánia

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Taani

**Ελλάδα**

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 68 34322

**España**

Laboratorios LEO Pharma, S.A.  
Tel: +34 93 221 3366

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danska

**Ireland**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +353 (0) 1 490 8924

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

LEO Pharma S.p.A.  
Tel: +39 06 52625500

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: +357 2537 1056

**Latvija**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Dānija

**Malta**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Id-Danimarka

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

LEO Pharma Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 244 18 40

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danemarca

**Slovenija**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danska

**Slovenská republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 734 575 982

**Suomi/Finland**

LEO Pharma Oy  
Puh./Tel: +358 20 721 8440

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

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



## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Protopic 0,1% Salbe** Tacrolimus-Monohydrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Protopic und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protopic beachten?
3. Wie ist Protopic anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Protopic aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Protopic und wofür wird es angewendet?**

Tacrolimus-Monohydrat, der arzneilich wirksame Bestandteil von Protopic, ist ein immunmodulierender Wirkstoff.

Protopic 0,1% Salbe wird zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Neurodermitis) bei Erwachsenen angewendet, die nicht ausreichend auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide ansprechen oder diese nicht vertragen.

Wenn es nach einer bis zu sechswöchigen Behandlung eines Ekzemschubs zur vollständigen oder fast vollständigen Abheilung eines mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems gekommen ist und Sie häufig wiederkehrende Schübe (d. h. 4-mal oder öfter pro Jahr) haben, kann die zweimal wöchentliche Anwendung von Protopic 0,1% Salbe möglicherweise ein Wiederaufflammen des Ekzems verhindern oder die schubfreie Zeit verlängern.

Beim atopischen Ekzem kommt es infolge einer Überreaktion des Immunsystems der Haut zu einer Hautentzündung (Juckreiz, Rötung, trockene Haut). Protopic verändert die abnorme Immunantwort und lindert Hautentzündung und Juckreiz.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Protopic beachten?**

##### **Protopic darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tacrolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels bzw. gegen Makrolid-Antibiotika (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin) sind.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Protopic anwenden:

- Wenn Sie eine **Leberinsuffizienz** haben;
- Wenn Sie irgendwelche **maligne Hautveränderungen** (Tumore) oder wenn Sie aus irgendeinem Grunde ein geschwächtes (immunkomprimiertes) Immunsystem haben;
- Wenn Sie eine **erblich bedingte Erkrankung der Hautbarriere**, z. B. das Netherton-Syndrom, die lamelläre Ichthyose (eine starke Hautschuppung auf Grund einer Verdickung der äußeren Hautschicht) haben oder an der entzündlichen Hauterkrankung **Pyoderma gangraenosum (Geschwürbildung)** oder an einer **generalisierten Erythrodermie** (entzündliche Rötung und Ablösung der gesamten Haut) leiden;
- Wenn Sie eine kutane Graft-versus-Host-Reaktion (eine Immunreaktion der Haut, die bei Knochenmark transplantierten Patienten üblich ist) haben;
- Wenn Sie schon zu Beginn der Behandlung **geschwollene Lymphknoten** haben. Wenn Ihre Lymphknoten während der Behandlung mit Protopic anschwellen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie **infizierte Hautstellen** haben. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.
- Wenn Sie irgendeine **Veränderung im Erscheinungsbild Ihrer Haut** bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Basierend auf Langzeitstudien und Erfahrungen wurde ein Zusammenhang zwischen Protopic Salbe und der Entwicklung maligner Veränderungen nicht bestätigt. Endgültige Schlussfolgerungen können jedoch nicht gezogen werden.
- Vermeiden Sie es, die Haut über längere Zeit natürlichem oder künstlichem Sonnenlicht (z. B. auf einer Sonnenbank) auszusetzen. Wenn Sie sich nach dem Auftragen von Protopic im Freien aufhalten, benutzen Sie am besten einen Sonnenschutz und tragen Sie locker sitzende Kleidung, die die Haut vor der Sonne schützt. Lassen Sie sich außerdem von Ihrem Arzt über weitere geeignete Sonnenschutzmaßnahmen beraten. Wenn Ihnen eine Lichttherapie verschrieben wird, unterrichten Sie bitte Ihren Arzt darüber, dass Sie Protopic anwenden, da die gleichzeitige Anwendung von Protopic und einer Lichttherapie nicht empfohlen wird.
- Wenn Ihnen Ihr Arzt zur Erhaltung des schubfreien Zustandes Ihrer Haut die zweimal wöchentliche Anwendung von Protopic verordnet, sollten Sie sich spätestens alle 12 Monate einer Nachuntersuchung unterziehen, auch wenn Sie keine Beschwerden haben. Bei Kindern sollte die Erhaltungstherapie nach 12 Monaten unterbrochen werden, um die Notwendigkeit einer Fortführung der Therapie beurteilen zu können.
- Der Arzt wird den klinischen Zustand des Patienten beurteilen. Basierend darauf wird empfohlen, Tacrolimus-Salbe in der niedrigstmöglichen Stärke, so selten wie möglich sowie mit der kürzesten erforderlichen Dauer zu verwenden.

## Kinder

- Protopic 0,1% Salbe ist zur Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren nicht zugelassen. Daher darf sie nicht bei dieser Altersgruppe eingesetzt werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt.
- Die Auswirkung einer Behandlung mit Protopic auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern, speziell bei kleinen Kindern, ist nicht bekannt.

## Anwendung von Protopic zusammen mit anderen Arzneimitteln und Kosmetika

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Feuchtigkeitscremes und -lotionen können während der Behandlung mit Protopic verwendet werden. Diese Produkte sollten jedoch nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach der Anwendung von Protopic aufgetragen werden.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Protopic mit anderen Präparaten, die auf die Haut aufgetragen werden, sowie bei der Einnahme von oralen Kortikosteroiden (z. B. Cortison) oder Arzneimitteln, die das Immunsystem beeinflussen, liegen keine Untersuchungen vor.

### **Anwendung von Protopic zusammen mit Alkohol**

Während der Behandlung mit Protopic kann der Genuss alkoholischer Getränke dazu führen, dass die Haut bzw. das Gesicht rot werden und sich heiß anfühlen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Protopic enthält Butylhydroxytoluol (E321)**

Protopic enthält Butylhydroxytoluol (E321). Butylhydroxytoluol (E321) kann örtlich begrenzt lokale Hautreaktionen (z.B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

## **3. Wie ist Protopic anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Tragen Sie Protopic dünn auf die erkrankten Hautbereiche auf.
- Protopic darf auf den meisten Körperstellen angewendet werden, auch im Gesicht, am Hals, in den Ellenbeugen und Kniebeugen.
- Die Salbe darf nicht in Nase, Mund oder Augen angewendet werden. Kommt die Salbe mit diesen Bereichen in Berührung, muss sie sorgfältig abgewischt bzw. mit Wasser abgewaschen werden.
- Die behandelten Bereiche dürfen nicht mit Verbänden oder Umschlägen abgedeckt werden.
- Waschen Sie sich nach dem Auftragen von Protopic die Hände, es sei denn, die Hände selbst sollen behandelt werden.
- Bevor Sie Protopic nach einem Bad oder einer Dusche auftragen, sorgen Sie bitte dafür, dass Ihre Haut vollkommen trocken ist.

### **Erwachsene (ab 16 Jahren)**

Für erwachsene Patienten (ab 16 Jahren) steht Protopic in zwei Stärken zur Verfügung (Protopic 0,03% und Protopic 0,1% Salbe). Ihr Arzt wird entscheiden, welche Stärke für Sie am besten geeignet ist.

Für gewöhnlich wird die Behandlung mit Protopic 0,1% Salbe zweimal täglich, einmal morgens und einmal abends, begonnen, bis das Ekzem abklingt. Je nachdem, wie Ihr Ekzem auf die Behandlung mit Protopic anspricht, wird Ihr Arzt entscheiden, ob die Anwendungshäufigkeit reduziert werden kann oder die niedrigere Stärke Protopic 0,03% Salbe angewendet werden soll.

Behandeln Sie alle erkrankten Hautbereiche so lange, bis das Ekzem verschwunden ist. In der Regel tritt innerhalb einer Woche eine Besserung ein. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt über andere Behandlungsmöglichkeiten, wenn es nach 2 Wochen noch zu keiner Besserung gekommen ist.

Eventuell empfiehlt Ihnen Ihr Arzt die zweimal wöchentliche Anwendung von Protopic 0,1%, nachdem Ihr atopisches Ekzem abgeheilt oder fast abgeheilt ist. Protopic 0,1% Salbe ist an zwei Wochentagen (z. B. am Montag und am Donnerstag) einmal täglich auf die üblicherweise betroffenen Hautbereiche aufzutragen. Zwischen den Anwendungen sollten 2 – 3 behandlungsfreie Tage liegen. Treten die Symptome erneut auf, ist Protopic, wie oben beschrieben, zweimal täglich anzuwenden und zur Überprüfung Ihrer Behandlung ein Termin mit Ihrem Arzt zu vereinbaren.

### **Wenn Sie versehentlich etwas Salbe schlucken**

Wenn Sie versehentlich Salbe geschluckt haben, setzen Sie sich möglichst bald mit Ihrem Arzt oder Apotheker in Verbindung. Versuchen Sie nicht, Erbrechen auszulösen.

### **Wenn Sie die Anwendung von Protopic vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben, die Salbe zur vorgesehenen Zeit aufzutragen, tun Sie dies bitte, sobald Sie es bemerken, und setzen Sie dann die Behandlung wie vorher fort.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Brennen und Juckreiz

Diese Symptome sind gewöhnlich nur leicht bis mäßig ausgeprägt und verschwinden im Allgemeinen innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn wieder.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Hautrötung
- Wärmegefühl
- Schmerz
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut (speziell auf heiß und kalt)
- Prickeln der Haut
- Ausschlag
- lokale Hautinfektionen, unabhängig von der jeweiligen Ursache, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: entzündete oder infizierte Haarfollikel, Herpesvirus-Infektionen (z. B. Lippenherpes, sich über den Körper ausbreitende Herpesinfektion)
- Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizung sind nach dem Genuss alkoholischer Getränke ebenfalls häufig festzustellen

Gelegentlich (kann weniger als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Akne

Nach zweimal wöchentlicher Behandlung wurde bei Erwachsenen über Infektionen an der Behandlungsstelle berichtet.

Über Rosacea (Gesichtsrötung), Rosacea-ähnliche Dermatitis, Lentigo (Auftreten flacher, brauner Flecken auf der Haut), Ödeme an der Applikationsstelle und Herpes-simplex-Infektionen am Auge wurde nach dem Inverkehrbringen berichtet.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Protopic aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Tube und dem Umkarton nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats. Nicht über 25°C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Protopic enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tacrolimus-Monohydrat.  
1 g Protopic 0,1% Salbe enthält 1,0 mg Tacrolimus (als Tacrolimus-Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs, Hartparaffin, Butylhydroxytoluol (E321) und all-*rac*-alpha-Tocopherol.

### **Wie Protopic aussieht und Inhalt der Packung**

Protopic ist eine weiße bis leicht gelbliche Salbe und ist in Tuben zu 10 g, 30 g und 60 g erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Protopic ist in zwei Stärken erhältlich (Protopic 0,03% und Protopic 0,1% Salbe).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Dänemark

### **Hersteller**

LEO Laboratories Ltd.  
285 Cashel Road  
Crumlin, Dublin 12  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

LEO Pharma N.V./S.A  
Tél/Tel: +32 3 740 7868

#### **Lietuva**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danija

#### **България**

LEO Pharma A/S  
Тел.: +45 44 94 58 88  
Дания

#### **Luxembourg/Luxemburg**

LEO Pharma N.V./S.A  
Tél/Tel: +32 3 740 7868

#### **Česká republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 734 575 982

#### **Magyarország**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Dánia

#### **Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

#### **Malta**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Id-Danimarka

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Taani

**Ελλάδα**

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.  
Τηλ: +30 210 68 34322

**España**

Laboratorios LEO Pharma, S.A.  
Tel: +34 93 221 3366

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danska

**Ireland**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +353 (0) 1 490 8924

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

LEO Pharma S.p.A.  
Tel: +39 06 52625500

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: +357 2537 1056

**Latvija**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Dānija

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

LEO Pharma Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 244 18 40

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danemarca

**Slovenija**

LEO Pharma A/S  
Tel: +45 44 94 58 88  
Danska

**Slovenská republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 734 575 982

**Suomi/Finland**

LEO Pharma Oy  
Puh./Tel: +358 20 721 8440

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

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