

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Protopy 0,03% Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

Weiß bis leicht gelbliche Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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. Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Kindern (ab 2 Jahren), die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z.B. topische Kortikosteroide angesprochen haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Die Behandlung soll intermittierend und nicht kontinuierlich erfolgen.

Protopy Salbe ist dünn auf die erkrankten Hautbereiche aufzutragen. Mit Ausnahme der Schleimhäute kann Protopy Salbe auf alle Körperbereiche aufgebracht werden, auch auf Gesicht, Hals und im Bereich von Beugeflächen. Protopy Salbe sollte nicht unter Okklusion verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alle betroffenen Hautbereiche sind mit Protopy zu behandeln, bis es zur Abheilung kommt, dann sollte die Behandlung abgesetzt werden. 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. Protopy kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden. Bei ersten Anzeichen eines Wiederauftretens (Wiederaufflammen) der Krankheitssymptome sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden.

Protopy wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren bis weitere Daten vorliegen.

Anwendung bei Kindern (ab 2 Jahren)

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).

Anwendung bei Erwachsenen (ab 16 Jahren)

Protopy steht in zwei Stärken zur Verfügung, Protopy 0,03% und Protopy 0,1% Salbe. Die Behandlung sollte mit Protopy 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 Protopy 0,1% zweimal täglich begonnen werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die niedrigere Stärke Protopy 0,03% anzuwenden.

Anwendung bei älteren Patienten (ab 65 Jahren)

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

Da das Präparat in den klinischen Studien zur Wirksamkeit nach Beendigung der Behandlung ohne Dosisreduktion abgesetzt wurde, liegen keine Informationen darüber vor, ob eine ausschleichende Dosierung die Rezidivrate verringern würde.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Makrolide im Allgemeinen, gegen Tacrolimus oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Protopy sollte nicht bei Patienten mit erblicher oder erworbener Immunschwäche oder bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie angewendet werden.

Die Auswirkung der Behandlung mit Protopy Salbe auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern, speziell bei Kleinkindern, ist nicht bekannt. Dies sollte bei einer Verschreibung der Salbe für diese Altersgruppe berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.1).

Während der Behandlung mit Protopy Salbe sollte die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultravioletter (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). Protopy Salbe darf nicht auf Hautläsionen aufgetragen werden, die möglicherweise maligne oder prä-maligne sind.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von 2 Stunden vor bzw. nach Applikation von Protopy 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.

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

Ob eine Langzeitbehandlung (z.B. über mehrere Jahre) mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Protopy 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, die Tacrolimussalbe benutzten, wurde über Fälle maligner Veränderungen, einschließlich kutaner und anderer Arten von Lymphomen und Hauttumore berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die mit Protopy behandelt wurden, wurden keine signifikanten systemischen Tacrolimuskonzentrationen gefunden.

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. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva (wie z.B. systemischem Tacrolimus) behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Protopy behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. 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 Protopy in Erwägung zu ziehen.

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 Protopy 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).

Aufgrund der Möglichkeit einer dauerhaft erhöhten systemischen Resorption von Tacrolimus, ist die Anwendung der Salbe bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z.B. Netherton-Syndrom) nicht zu empfehlen. Bei Patienten mit generalisierter Erythrodermie ist die Unbedenklichkeit von Protopy nicht nachgewiesen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Systematische Untersuchungen zu Wechselwirkungen von Tacrolimussalbe 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.

Über mögliche Wechselwirkungen zwischen Impfungen und der Anwendung von Protopy Salbe liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund des potentiellen Risikos eines Impfversagens sollten Impfungen vor Beginn der Behandlung oder während eines behandlungsfreien Intervalls mit einem

Abstand von 14 Tagen zwischen der letzten Anwendung von Protopy und der Impfung durchgeführt werden. Sollte die Anwendung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffes vorgesehen sein, ist dieser Zeitraum auf 28 Tage auszudehnen oder die Anwendung eines anderen Impfstoffes in Betracht zu ziehen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tacrolimussalbe 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.

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Protopy Salbe wird topisch angewendet; eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen ist unwahrscheinlich.

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 Protopy vermutet wird, nach Organsystem aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10) und gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: An der Applikationsstelle: Hautbrennen, Pruritus
Häufig: An der Applikationsstelle: Wärmegefühl, Hautrötung, Schmerz, Reizung, Parästhesie, Ausschlag

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpesvirus-Infektionen (Herpes labialis, Eczema herpeticum, Kaposi varicelliforme Eruption)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Follikulitis, Pruritus
Gelegentlich: Akne

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesie und Dysästhesie (Hyperästhesie, Brennen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Alkoholunverträglichkeit (Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizungen nach Genuss alkoholischer Getränke)

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Rosacea.

Nach Vermarktungsbeginn: Fälle von Tumoren, einschließlich Haut- und anderer Lymphom-Formen, und Hauttumoren wurden bei Patienten, die Tacrolimussalbe anwendeten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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: Andere Dermatika, ATC-Code: D11AX14

Wirkungsmechanismus 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- α und IFN- γ 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 Tacrolimussalbe Entzündungsreaktionen in experimentellen und spontanen Dermatitismodellen, die eine Ähnlichkeit mit atopischem Ekzem beim Menschen aufweisen. Durch Tacrolimussalbe 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 Tacrolimussalbe mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen einher.

Tacrolimussalbe hat beim Menschen keinen Einfluss auf die Kollagensynthese.

Ergebnisse klinischer Studien an Patienten

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Protopy wurden an mehr als 13.500 Patienten unter Therapie mit Tacrolimussalbe in Phase I- bis Phase III-Studien untersucht. Die Daten der wichtigsten vier Studien werden hier vorgestellt.

In einer 6-monatigen randomisierten doppelblinden Multizenterstudie wurde 0,1%ige Tacrolimussalbe zweimal täglich bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem angewendet und mit einer topischen Kortikosteroidbehandlung (0,1% Hydrokortison-Butyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1% Hydrokortison-Acetat auf Gesicht und Nacken) verglichen. Primärer Endpunkt war die Ansprech-Rate 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 Ansprech-Rate 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 Ansprech-Rate nach 6 Monaten war der nach 3 Monaten vergleichbar.

Tabelle 1 Wirksamkeit nach 3 Monaten

	Topisches Kortikosteroid§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
Ansprech-Rate 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% Hydrokortison-Butyrat auf Rumpf und Extremitäten, 1% Hydrokortison-Acetat auf Gesicht und Nacken

§§ Höhere Werte = größere Verbesserung

Häufigkeit und Art der meisten Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Brennen, Herpesvirus-Infektionen, Alkoholunverträglichkeit (Gesichtsrotung 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 Tacrolimussalbe, 0,1%ige Tacrolimussalbe oder 1%ige Hydrokortison-Acetat-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% Tacrolimussalbe signifikant wirksamer ($p < 0,001$ für beide) sind als 1% Hydrokortison-Acetat-Salbe (Tabelle 2).

Tabelle 2 Wirksamkeit nach Woche 3

	Hydrokortison- Acetat 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 Hydrokortisongruppe. Pruritus verringerte sich im Verlaufe der Zeit in der Tacrolimusgruppe, nicht jedoch in der Hydrokortisongruppe. 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% Tacrolimussalbe, die bei Kindern mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem einmal oder zweimal täglich im Vergleich zu 1% Hydrokortison-Acetat-Salbe zweimal täglich angewendet wurde. Die Behandlungsdauer betrug bis zu drei Wochen.

Tabelle 3 Wirksamkeit nach Woche 3

	Hydrokortison-Acetat 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 ≥ 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% Tacrolimussalbe verglichen mit zweimal täglicher Anwendung von Hydrokortison-Acetat-Salbe ($p < 0,001$ für beide). Die zweimal tägliche Anwendung von 0,03% Tacrolimussalbe war wirksamer als die einmal tägliche Anwendung (Tabelle 3). Die Häufigkeit lokalen Hautbrennens war in der Tacrolimusgruppe höher als in der Hydrokortisongruppe. 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 ≥ 2 Jahren) 0,1% Tacrolimussalbe 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass nach topischer Anwendung von Tacrolimus nur geringe Tacrolimuskonzentrationen 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 Tacrolimussalbe zu keiner oder nur zu einer geringfügigen systemischen Verfügbarkeit von Tacrolimus kommt.

Bei den meisten Patienten mit atopischem Ekzem (Erwachsene und Kinder), die einmal oder wiederholt mit Tacrolimussalbe (0,03 - 0,1%) behandelt wurden, und bei Kleinkindern im Alter ab 5 Monaten, die mit Tacrolimussalbe (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 Protopy 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 Tacrolimussalbe (bis zu einem Jahr) waren keine Anzeichen für eine systemische Akkumulation von Tacrolimus zu erkennen.

Verteilung

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

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

Metabolismus

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

Eliminierung

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei mehrmaliger Anwendung und lokale Verträglichkeit

Mehrmalige topische Anwendung von Tacrolimussalbe 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 Tacrolimussalbe (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 24monatigen 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 Tacrolimussalbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimussalbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. 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 Tacrolimussalbe 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

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma GmbH
Neumarkter Str. 61
D-81673 München
Deutschland

8. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/02/202/001
EU/1/02/202/002
EU/1/02/202/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28/02/2002

Datum der Verlängerung der Zulassung: 20/11/2006

10. STAND DER INFORMATION

{TT/MM/JJJ}

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Protopy 0,1% Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

Weiß bis leicht gelbliche Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Die Behandlung soll intermittierend und nicht kontinuierlich erfolgen.

Protopy Salbe ist dünn auf die erkrankten Hautbereiche aufzutragen. Mit Ausnahme der Schleimhäute kann Protopy Salbe auf alle Körperbereiche gebracht werden, auch auf Gesicht, Hals und im Bereich von Beugeflächen. Protopy Salbe sollte nicht unter Okklusion verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alle betroffenen Hautbereiche sind mit Protopy zu behandeln, bis es zur Abheilung kommt, dann sollte die Behandlung abgesetzt werden. 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. Protopy kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden. Bei ersten Anzeichen eines Wiederauftretens (Wiederaufflammen) der Krankheitssymptome sollte die Behandlung wiederaufgenommen werden.

Protopy wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren bis weitere Daten vorliegen.

Anwendung bei Erwachsenen (ab 16 Jahren)

Protopy steht in zwei Stärken zur Verfügung, Protopy 0,03% und Protopy 0,1% Salbe. Die Behandlung sollte mit Protopy 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 Protopy 0,1% zweimal täglich begonnen werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die niedrigere Stärke Protopy 0,03% anzuwenden.

Anwendung bei älteren Patienten (ab 65 Jahren)

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

Da das Präparat in den klinischen Studien zur Wirksamkeit nach Beendigung der Behandlung ohne Dosisreduktion abgesetzt wurde, liegen keine Informationen darüber vor, ob eine ausschleichende Dosierung die Rezidivrate verringern würde.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Makrolide im Allgemeinen, gegen Tacrolimus oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Protopy sollte nicht bei Patienten mit erblicher oder erworbener Immunschwäche oder bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie angewendet werden.

Während der Behandlung mit Protopy Salbe sollte die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (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). Protopy Salbe darf nicht auf Hautläsionen aufgetragen werden, die möglicherweise maligne oder prä-maligne sind.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von 2 Stunden vor bzw. nach Applikation von Protopy 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.

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

Ob eine Langzeitbehandlung (z.B. über mehrere Jahre) mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Protopy 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, die Tacrolimussalbe benutzten, wurde über Fälle maligner Veränderungen, einschließlich kutaner und anderer Arten von Lymphomen und Hauttumoren berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die mit Protopy behandelt wurden, wurden keine signifikanten systemischen Tacrolimuskonzentrationen gefunden.

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 abklingen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva (wie z.B. systemischem Tacrolimus) behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Protopy behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. 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 Protopy in Erwägung zu ziehen.

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 Protopy 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).

Aufgrund der Möglichkeit einer dauerhaft erhöhten systemischen Resorption von Tacrolimus, ist die Anwendung der Salbe bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z.B. Netherton-Syndrom) nicht zu empfehlen. Bei Patienten mit generalisierter Erythrodermie ist die Unbedenklichkeit von Protopy nicht nachgewiesen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Systematische Untersuchungen zu Wechselwirkungen von Tacrolimussalbe 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.

Über mögliche Wechselwirkungen zwischen Impfungen und der Anwendung von Protopy Salbe liegen keine Untersuchungen vor. Aufgrund des potentiellen Risikos eines Impfversagens sollten Impfungen vor Beginn der Behandlung oder während eines behandlungsfreien Intervalls mit einem Abstand von 14 Tagen zwischen der letzten Anwendung von Protopy und der Impfung durchgeführt werden. Sollte die Anwendung eines abgeschwächten Lebendimpfstoffes vorgesehen sein, ist dieser Zeitraum auf 28 Tage auszudehnen oder die Anwendung eines anderen Impfstoffes in Betracht zu ziehen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tacrolimussalbe 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.

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Protopy Salbe wird topisch angewendet; eine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen ist unwahrscheinlich.

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 Protopy vermutet wird, nach Organsystem aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10) und gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: An der Applikationsstelle: Hautbrennen, Pruritus
Häufig: An der Applikationsstelle: Wärmegefühl, Hautrötung, Schmerz, Reizung, Parästhesie, Ausschlag

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Herpesvirus-Infektionen (Herpes labialis, Eczema herpeticum, Kaposi varicelliforme Eruption)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Follikulitis, Pruritus
Gelegentlich: Akne

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Parästhesie und Dysästhesie (Hyperästhesie, Brennen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Alkoholunverträglichkeit (Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizungen nach Genuss alkoholischer Getränke)

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Rosacea.

Nach Vermarktungsbeginn: Fälle von Tumoren, einschließlich Haut- und anderer Lymphom-Formen, und Hauttumoren wurden bei Patienten, die Tacrolimussalbe anwendeten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

