

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sumilor 1 mg/ml Emulsion zur Anwendung auf der Haut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Emulsion zur Anwendung auf der Haut enthält 1 mg Tacrolimus (als Tacrolimus-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml Emulsion enthält 200 mg Pentylenglycol und 150 mg Polysorbate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Anwendung auf der Haut

Klare gelbliche Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sumilor wird angewendet zur kurzzeitigen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis der Kopfhaut bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung von Sumilor sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von Psoriasis haben.

Dosierung

Die betroffenen Stellen der Kopfhaut sollten 8 Wochen lang zweimal täglich (morgens und abends) mit Sumilor behandelt werden, wobei zwischen den beiden Gaben ein Abstand von 12 Stunden liegen sollte (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien speziell bei älteren Menschen durchgeführt. Die vorliegenden klinischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe haben jedoch keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung gezeigt.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sumilor bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis zu 18 Jahren mit Kopfhautpsoriasis ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Sumilor wird als dünner Film auf die betroffenen Stellen der Kopfhaut aufgetragen.

Die Flasche muss vor Gebrauch geschüttelt werden.

Die Emulsion wird entweder direkt mit der Tropföffnung der Flasche aufgetragen und anschließend mit den Fingerspitzen verteilt oder, falls erforderlich, auf die Fingerspitzen aufgetragen und dann auf den betroffenen Kopfhautpartien verteilt.

Der Kontakt mit dem Gesicht ist zu vermeiden. Keine Anwendung unter Okklusion, da diese Art der Anwendung nicht an Patienten untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Anwendung sind die Hände zu waschen.

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 Sumilor sollte die Exposition der Haut gegenüber Sonnenlicht auf ein Minimum reduziert und die Anwendung von ultravioletem (UV) Licht aus Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) vermieden werden (siehe Abschnitt

5.3). Der Arzt sollte die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der

Haut mit entsprechender Kleidung). Sumilor darf nicht auf Hautläsionen aufgetragen werden, die möglicherweise maligne oder prä maligne sind. Jede neu aufgetretene Veränderung, die sich von vorhergehenden Läsionen innerhalb eines Behandlungsbereichs unterscheidet, sollte vom Arzt überprüft werden.

Die Anwendung der Tacrolimus Emulsion wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer Schädigung der Hautbarriere, z. B. Netherton-Syndrom, lamellärer Ichthyose, generalisierter Erythrodermie, Pyoderma gangraenosum oder kutaner 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. Sumilor sollte nicht bei Patienten mit erblicher oder erworbener Immunschwäche sowie bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie angewendet werden.

Sumilor 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 für die Entwicklung von Lymphomen und malignen Hautveränderungen verbunden.

Bei Patienten mit Kopfhautpsoriasis, die mit Sumilor behandelt wurden, wurden keine signifikanten systemischen Tacrolimus-Spiegel festgestellt. Die Rolle der lokalen Immunsuppression ist nicht bekannt.

Basierend auf Langzeitstudien und Erfahrungen mit anderen topischen Tacrolimus-Formulierungen wurde ein Zusammenhang zwischen einer Tacrolimus-Behandlung und der Entwicklung maligner Veränderungen nicht bestätigt. Endgültige Schlussfolgerungen können jedoch nicht gezogen werden. Es wird empfohlen, die Tacrolimus Emulsion mit der niedrigsten Häufigkeit und für die kürzeste erforderliche Dauer anzuwenden, die nach Beurteilung des klinischen Zustands durch den Arzt erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2).

Einschränkungen zur klinischen Datenlage bei Psoriasis

Es liegen keine klinischen Daten zur Behandlung mit Sumilor über 8 Wochen hinaus vor.

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien vor, in Bezug auf:

- Dauerhaftigkeit der Remission/des Ansprechens,
- Rückfall und Rebound nach Ende der 8-wöchigen Behandlung,
- Wirksamkeit wiederholter Behandlungen.

In klinischen Untersuchungen mit anderen topischen Tacrolimus-Formulierungen 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 Sumilor in Erwägung zu ziehen. Patienten, die unter der Behandlung eine Lymphadenopathie entwickeln, sind zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt.

Patienten mit Psoriasis neigen zu oberflächlichen Hautinfektionen. Tacrolimus ist nicht auf Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung klinisch infizierter Psoriasis untersucht worden. Vor Beginn der Behandlung mit Sumilor sollten klinische Infektionen an den zu behandelnden Stellen abgeheilt sein. Bei einer Behandlung mit Sumilor ist das Risiko einer

Follikulitis und Infektion mit Herpesviren erhöht (Herpes simplex Dermatitis [Eczema herpeticum], Herpes simplex [Fieberbläschen], Kaposi varicelliforme Eruption) (siehe Abschnitt 4.8). Bei Vorliegen dieser Infektionen sind Risiken und Nutzen der Anwendung von Sumilor gegeneinander abzuwägen.

Hautpflegemittel sollten nicht innerhalb von 2 Stunden vor bzw. nach dem Auftragen von Sumilor im gleichen Hautbereich angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer topischer Präparate wurde nicht untersucht. Über die gleichzeitige Verabreichung von systemischen Steroiden oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor.

Kontakt mit Augen und Schleimhäuten vermeiden. Bei versehentlicher Anwendung in diesen Bereichen sollte die Emulsion gründlich abgewischt und intensiv mit Wasser abgespült werden.

Die Anwendung von Sumilor 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. Vor dem Händewaschen, die Hände mit einem Papiertuch abwischen. Das Papierhandtuch mit dem Restmüll entsorgen.

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

Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Sumilor enthält als sonstigen Bestandteil Pentan-1,2-diol. Pentan-1,2-diol kann Augenreizungen verursachen, wenn die Emulsion versehentlich mit den Augen in Berührung kommt.

Sumilor enthält Polysorbate. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen topischen Arzneimitteln durchgeführt.

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, sodass die gleichzeitige sys-

temische Verabreichung von bekannten CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung mit Vorsicht erfolgen sollte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung der Tacrolimus Emulsion 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.

Sumilor darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Tacrolimus auf die menschliche Fertilität vor.

In Tierstudien mit systemischer Verabreichung von Tacrolimus wurde eine negative Wirkung auf die männliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Relevanz für den Menschen ist aufgrund der geringen systemischen Exposition bei der Anwendung der Tacrolimus Emulsion vernachlässigbar.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit Tacrolimus Formulierungen traten bei etwa 50 % aller Patienten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen auf. In der klinischen Studie mit Sumilor trat bei etwa 20 % der Patienten eine Art von Hautreizung im behandelten Bereich auf.

Brennen und Jucken traten häufig auf, waren gewöhnlich leicht oder mäßig stark ausgeprägt und verschwanden in der Regel innerhalb von ein bis zwei Wochen 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 Konsum alkoholischer Getränke) war häufig.

In der klinischen Studie mit Sumilor wurden zudem 2 Fälle von diffuser Alopezie beobachtet.

Das Risiko des Auftretens von Follikulitis, Akne und Herpesvirus-Infektionen kann erhöht sein.

Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung vermutet wird, sind nach MedDRA System Organklassen aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig $\geq 1/10$

Häufig $\geq 1/100$ bis $<1/100$

Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $<1/100$

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Lokale Hautinfektion, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie, einschließlich, aber nicht begrenzt auf: Eczema herpeticum, Follikulitis, Herpes simplex, Herpesvirus-Infektion, Eczema herpeticum (Kaposi varicelliforme Eruption)*		Herpes-Infektion am Auge*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Alkoholunverträglichkeit (Rötung der Gesichtshaut oder Hautreizungen nach Konsum alkoholischer Getränke)		

Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie und Dysästhesie (Hyperästhesie, Brennen)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, diffuse Alopezie	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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung ist bei topischer Anwendung unwahrscheinlich und beschränkt sich auf eine stark gestörte Hautbarriere oder eine Anwendung mit Okklusion. Wenn die empfohlene Dosis deutlich überschritten wird, sollte die Emulsion mit einem Papiertuch von der Haut entfernt werden. Das Papiertuch über den Restmüll entsorgen.

Bei Verschlucken können allgemeine unterstützende Maßnahmen erforderlich sein. Dazu gehört die Überwachung der Vitalparameter und die Beobachtung des klinischen Status.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide

ATC Code: D11AH01

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Tacrolimus bindet an einen spezifischen intrazellulären Rezeptor, ein Immunophilin mit der Bezeichnung FK506-bindendes Protein (FKBP), das die Aktivität einer Phosphatase (Calcineurin) hemmt, was letztlich zu einer Hemmung der Transkription des Interleukin-2-Gens (IL-2) führt, was eine Unterdrückung der T-Lymphozyten-Reaktion bewirkt.

Über seine Bindung an FKBP12 hemmt Tacrolimus kalziumabhängige Signaltransduktionswege in T-Zellen und verhindert dadurch die Transkription und Synthese verschiedener Interleukine wie IL-23 und IL-17 und anderer Zytokine wie GM-CSF, TNF- α und IFN- γ . Der IL-23/IL-17-Entzündungsweg wurde als zentral für die Pathogenese der Psoriasis bewertet.

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.

Plaques in der psoriatischen Haut stellen eine große Barriere für das Eindringen von Arzneimitteln dar. Sumilor ist eine Mikroemulsion, die einen hydrophilen Träger für Tacrolimus verwendet, um die Hautpenetration durch das verdickte Stratum corneum der Psoriasis-Plaques zu verbessern und die in der Dermis befindlichen Lymphozyten zu erreichen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Sumilor wurde in einer prospektiven, randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit leichter bis schwerer Kopfhautpsoriasis (s-IGA 2-4) untersucht. Die Patienten trugen zweimal täglich eine dünne Schicht von Sumilor oder Placebo auf die betroffenen Stellen auf. Nach achtwöchiger Behandlung betrug der Anteil der Patienten, die einen s-IGA von 0-1 erreichten, in der Sumilor-Gruppe 28,6 % (95 % KI: [17,42; 39,73]) (N=63) und 12,7 % (95 % KI: [4,48;

20,92]) in der Placebo-Gruppe (N=63). Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die am häufigsten gemeldete unerwünschte Wirkung war Juckreiz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Daten aus einer pharmakokinetischen Studie im Rahmen der Phase-III-Studie (siehe Abschnitt 5.1) deuten darauf hin, dass es nach einmaliger oder wiederholter topischer Anwendung von Tacrolimus Emulsion zu keiner oder einer geringen systemischen Verfügbarkeit von Tacrolimus kommt. Die Tacrolimus-Konzentrationen lagen bei allen untersuchten Blutproben unter 1 ng/ml.

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 Tacrolimus-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 die systemische Exposition bei Tacrolimus Emulsion gering ist, wird die hohe Bindung von Tacrolimus (> 98,8%) an Plasmaproteine als klinisch nicht relevant angesehen.

Nach der topischen Anwendung von Tacrolimus Emulsion wird Tacrolimus selektiv in die Haut abgegeben und diffundiert nur minimal in den systemischen Kreislauf.

Biotransformation

Eine Metabolisierung von Tacrolimus in der menschlichen Haut war nicht feststellbar. Systemisch verfügbares Tacrolimus wird weitgehend in der Leber über CYP3A4 und 3A5 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- bzw. CYP 3A5-Hemmern behandelt werden, herabgesetzt sein.

Nach wiederholter topischer Anwendung einer Tacrolimus 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 mit 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

In der Chorioallantoismembran des Hühnereitests wurde kein Hinweis auf eine reizende oder gefäßaktive Wirkung der Tacrolimus Emulsion gefunden.

Mehrmalige topische Anwendung einer 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 topischer Langzeitanwendung von Tacrolimus 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

Polysorbat 80 [pflanzlich]
Macrogollaurylether (Ph.Eur.)
Isopropylmyristat (Ph.Eur.)
Pentan-1,2-diol
Weinsäure (Ph.Eur.)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch: bis zu 5 Wochen. Nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 - 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem Tropfaufsatz aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und einem HDPE Schraubdeckel.

Packungsgrößen: 30 ml und 60 ml Emulsion zur Anwendung auf der Haut.
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

Klinge Pharma GmbH
Bergfeldstraße 9
83607 Holzkirchen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7007480.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.02.2024

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig