1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tacrolimus Dermapharm 0,3 mg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Salbe enthält 0,3 mg Tacrolimus als Tacrolimus-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

Weiße bis leicht gelbliche Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tacrolimus Dermapharm 0,3 mg/g 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 und Jugendlichen, 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 (Läsionen abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Tacrolimus Dermapharm steht in zwei Stärken zur Verfügung, Tacrolimus 0,03 % Salbe (Tacrolimus Dermapharm 0,3 mg/g Salbe) und Tacrolimus 0,1 % Salbe (Tacrolimus Dermapharm
1 mg/g Salbe).

Dosierung

Behandlung des Ekzemschubs

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

Die Behandlung mit Tacrolimus Dermapharm ist schon bei den ersten Zeichen und Symptomen zu beginnen. Alle betroffenen Hautbereiche sind mit Tacrolimus 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 Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g bei zweimal täglicher Anwendung begonnen und bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche fortgesetzt werden. Falls die Beschwerden wiederkehren, sollte erneut eine Behandlung mit Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g zweimal täglich begonnen werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu reduzieren oder die niedrigere Stärke Tacrolimus Dermapharm
0,3 mg/g 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 Tacrolimus Dermapharm 0,3 mg/g 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).

Tacrolimus Dermapharm 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 (Läsionen abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen), kommen für eine Erhaltungstherapie in Betracht.

Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)
Bei erwachsenen Patienten und Jugendlichen (ab 16 Jahren) ist Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe anzuwenden. Tacrolimus Dermapharm 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 Tacrolimus Dermapharm 0,3 mg/g Salbe anzuwenden. Tacrolimus Dermapharm 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.
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. Tacrolimus Dermapharm Salbe sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, bis weitere Daten vorliegen.

Art der Anwendung

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

Die Patienten sollten angewiesen werden, unmittelbar nach dem Auftragen der Salbe nicht zu baden, zu duschen oder zu schwimmen; Wasser kann das Arzneimittel abwaschen.

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 Tacrolimus Dermapharm 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). Tacrolimus Dermapharm Salbe darf nicht auf Hautläsionen aufgetragen werden, die möglicherweise maligne oder prämaligne 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. Tacrolimus Dermapharm sollte nicht bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten oder bei Patienten unter einer Therapie angewendet werden, die eine Immunsuppression verursacht.

Werden Patienten mit großflächiger Hautbeteiligung, insbesondere Kinder, über längere Zeit mit Tacrolimus Dermapharm behandelt, ist Sorgfalt geboten (siehe Abschnitt 4.2). Während der Therapie mit Tacrolimus Dermapharm 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 Tacrolimus Dermapharm sollte diese Bewertung bei pädiatrischen Patienten

auch das Aussetzen der Therapie in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkung einer Behandlung mit Tacrolimus-Salbe auf das sich entwickelnde Immunsystem von Kindern unter 2 Jahren ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.1).

Tacrolimus Dermapharm 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 mit Tacrolimus behandelten Patienten mit atopischer Dermatitis wurden keine signifikanten systemischen Tacrolimusspiegel festgestellt, und die Rolle der lokalen Immunsuppression ist unbekannt.
Basierend auf den Ergebnissen von Langzeitstudien und Erfahrungen wurde ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe und der Entwicklung von Malignomen nicht bestätigt, endgültige Schlussfolgerungen können jedoch nicht gezogen werden. Es wird empfohlen, Tacrolimus-Salbe in der niedrigsten Stärke und der niedrigsten Frequenz für die kürzeste erforderliche Dauer anzuwenden, die sich aus der Beurteilung des klinischen Zustands durch den Arzt ergibt (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. In Abwesenheit einer eindeutigen Ätiologie für die Lymphadenopathie oder bei Vorliegen einer akuten infektiösen Mononukleose sollte das Absetzen von Tacrolimus Dermapharm in Erwägung gezogen werden. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt.

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

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von 2 Stunden vor bzw. nach Applikation von Tacrolimus Dermapharm 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 Tacrolimus Dermapharm 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).

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 meningitidi*s 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.

Tacrolimus Dermapharm 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 Dermapharm gering ist, wird das Stillen während der Behandlung mit Tacrolimus Dermapharm nicht empfohlen.

Fertilität
Zur Fertilität liegen keine Daten vor.

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

Tacrolimus Dermapharm Salbe hat keinen oder 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 Tacrolimus vermutet wird, nach Organsystem aufgeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage 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, Kaposis varicelliforme Eruption*		Herpes simplex- Infektion am Auge*
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 Unterhautgewebes		Pruritus,	Akne*	Rosacea*, Lentigo*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brennen an der Applikations-stelle, 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).

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 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.
Wird das Präparat versehentlich eingenommen, so können unterstützende Maßnahmen erforderlich sein. Dazu gehört 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-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 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 Tacrolimus-Salbe 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 des Originators der 1 mg/g Salbe verglichen mit topischem Kortikosteroid nach 3 Monaten

	Topisches Kortikosteroid[§] (N = 485)	Tacrolimus 0,1 % (N = 487)

Ansprechrate von ≥ 60 % Verbesserung im mEASI (primärer Endpunkt)§§	50,8 %	71,6 %
Verbesserung ≥ 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 multizentrischen Studie zeigten, dass 0,03 % und 0,1 % Tacrolimus-Salbe signifikant wirksamer ($p < 0,001$ für beide) sind als 1% Hydrocortisonacetat-Salbe (Tabelle 2).

Tabelle 2: Wirksamkeit der Salben des Originators verglichen mit Hydrocortisonacetat 1 % Salbe 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 ≥ 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 der Salben des Originators verglichen mit Hydrocortisonacetat 1 % Salbe 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 ≥ 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 ≥ 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
(≥ 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 (≤ 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 ≤ 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) der Salben des Originators verglichen mit dem Vehikel

	Erwachsene (≥ 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, berichtigt 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, berichtigt 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 Tacrolimus 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 meningitidis* Serogruppe C.

Primärer Endpunkt der Studie war die Ansprechrate auf die Impfung, definiert als prozentualer Anteil der Patienten mit einem bakteriziden Serum-Antikörpertiter (SBA) ≥ 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 Ergeb-

nisse in der Kontrollgruppe waren vergleichbar.
Die Primärantwort auf die Impfung blieb unbeeinflusst.

Daten zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten, dreiarmigen, multizentrischen Studie mit parallel geführten Behandlungsgruppen zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz wurden 650 erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem aufgenommen. Die Behandlungsdauer betrug bis zu 6 Wochen. Insgesamt 650 Patienten waren randomisiert im Verhältnis 2:2:1 mit Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe, mit dem Originator der 0,1%igen Tacrolimus Salbe oder einer Placebo-Salbe [Vehikel (Salbengrundlage)] zu behandeln. Die Patienten erhielten jeweils eines der drei Prüfpräparate zur zweimal täglichen Applikation über 6 Wochen im Verhältnis 2:2:1. Die Zuteilung zum jeweiligen Behandlungsarm erfolgte anhand eines Randomisierungsschemas. Die Patienten fanden sich zu vergleichenden Beurteilungen von Sicherheit und Wirksamkeit zu insgesamt neun Besuchsterminen im Prüfzentrum ein.

Die Auswertung aller primären und sekundären Endpunkte erfolgte sowohl im Per-protocol- (PP) als auch im Intent-to-treat (ITT)-Kollektiv. Von den 650 Patienten erfüllten 547 die Kriterien des PP-Kollektivs und 630 die Voraussetzungen des ITT-Kollektivs. Der primäre Endpunkt war definiert als die für den EASI-Gesamtscore im PP- und ITT-Kollektiv erhobene mittlere prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (% change from baseline, % CFB).

Table 5: Mittlerer EASI-Score für das PP-Kollektiv

Parameter	Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe (N=220)	Originator 0,1 % Salbe (N=224)	Placebo (N=103)
Mittlerer (Standardabweichung) EASI-Gesamtscore zu Beginn (Ausgangswert)	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Mittlerer (Standardabweichung) EASI-Gesamtscore am Ende der Behandlung (Woche 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Absolute Änderung des EASI-Gesamtscores zwischen Beginn und Ende der Behandlung	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Table 6: Mittlerer EASI-Score für das ITT-Kollektiv:

Parameter	Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe (N=253)	Originator 0,1 % Salbe (N=251)	Placebo (N=126)
Mittlerer (Standardabweichung) EASI-Gesamtscore zu Beginn (Ausgangswert)	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Mittlerer (Standardabweichung) EASI-Gesamtscore am Ende der Behandlung (Woche 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Absolute Änderung des EASI-Gesamtscores zwischen Beginn und Ende der Behandlung	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabelle 7: Wirksamkeit von Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe vs. Originator 0,1 % Salbe in Woche 6

Parameter	Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe vs. Originator 0,1 % Salbe zweimal täglich
Mittlere % CFB des EASI-Gesamtscores im PP-Kollektiv	-2,23 % (95 %-KI: -8,60 % bis 4,13 %) (N = 547)
Mittlere % CFB des EASI-Gesamtscores im ITT-Kollektiv	-3,52 % (95 %-KI: -11,01 % bis 3,97 %) (N = 630)

Das 95 %-KI für die Differenz zwischen dem Test- und dem Originatorprodukt bei der mittleren prozentualen Veränderung des EASI-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert liegt für das
PP-Kollektiv innerhalb der vorab festgelegten Grenzen (-15,00 %; 15,00 %) für den Nachweis der therapeutischen Äquivalenz.

Tabelle 8: Wirksamkeit von Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe und der Originator 0,1 % Salbe verglichen mit Placebo in Woche 6

Parameter	Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe zweimal täglich	Originator 0,1 % Salbe zweimal täglich
Mittlere % CFB des EASI-Gesamtscores im PP-Kollektiv im Vergleich zu Placebo	28,46 % (97,5 %-KI: 19,62 % bis 37,30 %) (N=547)	30,70 % (97,5 %-KI: 21,88 % bis 39,51 %) (N=547)
Mittlere % CFB des EASI-Gesamtscores im ITT-Kollektiv im Vergleich zu Placebo	35,26 % (97,5 %-KI: 25,12 % bis 45,41 %) (N=630)	38,78 % (97,5 %-KI: 28,62 % bis 48,95 %) (N=630)

Die untere Grenze des 97,5 %-KI für die Differenz zwischen Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe und Placebo bzw. zwischen der Originator 0,1 % Salbe und Placebo bei der mittleren prozentualen Veränderung des EASI-Gesamtscores gegenüber dem Aus-

gangswert ist für das
PP-Kollektiv größer als 0; dies weist die Überlegenheit der Tacrolimus Dermapharm 1 mg/g Salbe bzw. der Originator 0,1 % Salbe gegenüber Placebo nach.

Die meisten unerwünschten Ereignisse waren hinsichtlich Inzidenz und Art in den beiden mit einer Tacrolimus-Salbe behandelten Gruppen vergleichbar. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Schmerzen an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle, Pruritus, Hautbrennen, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Hautreizung, Papeln an der Applikationsstelle, Überwärmung der Applikationsstelle und atopische Dermatitis. Im gesamten Studienverlauf kam es in allen Behandlungsgruppen zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Laborwerte oder Vitalparameter.

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 Zieltalspiegel für die systemische Immunsuppression bei oralem Tacrolimus betragen bei Transplantationspatienten 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 den 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-Salbe 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 Potenzial 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 Potenzial von Tacrolimus.
In einer 24-monatigen dermalen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen wurden bei Behandlung mit
0,1 %iger Salbe keine Hauttumore 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 Bedeutung 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/Feten 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 Vaselin
Dickflüssiges Paraffin
4-Methyl-1,3-dioxolan-2-on
Gebleichtes Wachs
Hartparaffin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 90 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumlaminat-Tube mit Innenbeschichtung aus Polyethylen niedriger Dichte, mit einem weißen Schraubdeckel aus 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

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Deutschland
Tel.: 089/641 86-0
Fax: 089/641 86-130

8. ZULASSUNGSNUMMER

7019127.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.03.2026

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig