

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Silkis® 3 µg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff : Calcitriol

1 g Salbe enthält 3 Mikrogramm Calcitriol (INN).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

Farblose, durchscheinende Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Silkis wird zur topischen Behandlung der milden bis mäßig starken Plaque Psoriasis (Psoriasis vulgaris), die bis zu 35 % der Körperoberfläche betrifft, angewendet

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Silkis sollte zweimal täglich auf die von Psoriasis betroffenen Hautareale aufgetragen werden: nach dem Reinigen der Haut, einmal morgens und einmal abends vor dem Zubettgehen. Es wird empfohlen täglich nicht mehr als 35 % der Körperoberfläche zu behandeln. Pro Tag sollten nicht mehr als 30 g Salbe angewendet werden. Zur Anwendung dieser Dosierung über mehr als 6 Wochen liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Silkis bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht gesichert. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.4, 5.1 und 5.3 beschrieben; es kann aber keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sollten Silkis nicht anwenden (siehe unter 4.3 Gegenanzeigen).

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten, die Medikamente zur Regulierung des Kalziumhaushalts einnehmen.
- Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.
- Patienten mit Hyperkalzämie und Patienten mit bekannter Kalziumstoffwechselstörung.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Salbe kann im Gesicht mit Vorsicht angewendet werden. In diesem Bereich besteht ein erhöhtes Risiko von Hautreizungen. Der Kontakt mit den Augen sollte vermieden werden.

Nach dem Auftragen der Salbe sollten die Hände gewaschen werden, um eine unbeabsichtigte Applikation auf nicht betroffene Hautbereiche zu vermeiden.

Nicht mehr als 35 % der Körperoberfläche sollten täglich behandelt werden. Maximal 30 g Salbe sollten pro Tag angewendet werden.

Aufgrund der potentiellen Wirkung auf den Kalziumstoffwechsel dürfen der Salbe keine Substanzen zugefügt werden, welche die Hautabsorption steigern, und die Salbe darf nicht mit einem Okklusionsverband abgedeckt werden.

Im Falle schwerer Hautreizungen oder bei Verdacht auf eine Kontaktallergie sollte die Behandlung mit Silkis unterbrochen werden, und der Patient sollte ärztlichen Rat einholen. Falls eine Kontaktallergie nachgewiesen wurde, muss die Behandlung mit dem Arzneimittel endgültig beendet werden.

Obwohl in klinischen Studien in einer Dosierung von weniger als 30 g Silkis pro Tag keine klinisch relevante Hyperkalzämie beobachtet wurde, findet dennoch eine gewisse Absorption von Calcitriol durch die Haut statt. Eine übermäßige Anwendung der Salbe kann daher zu systemischen Nebenwirkungen wie einem Anstieg der Kalziumkonzentration im Urin und Serum führen; dieses ist ein bekannter Klasseneffekt für Calcitriol.

Es liegen keine Informationen zur Anwendung von Silkis bei anderen klinischen Formen der Psoriasis (außer bei Plaque Psoriasis) vor, z. B. Psoriasis guttata acuta, Psoriasis pustulosa, Psoriasis erythrodermica und schnell progredienter Plaque Psoriasis.

Kinder und Jugendliche

Es gibt eine nur begrenzte Menge an klinischen Daten, die die Anwendung von Silkis bei Kindern und Jugendlichen unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Angesichts besonderer Empfindlichkeit von neugeborenen Nagern im Vergleich zu ausgewachsenen Nagern auf die toxischen Wirkungen des Calcitriol sollten Kinder nicht mit Calcitriol Salbe behandelt werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen den Kalziumspiegel im Serum erhöhen, wie Thiazid-Diuretika, oder die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakologische Wirkungen durch eine Änderung des Kalziumspiegels beeinflusst werden, wie Digoxin, darf Silkis nur mit Vorsicht angewendet werden.

Vorsicht ist außerdem bei Patienten geboten, die Kalziumsupplemente oder hoch dosiertes Vitamin D erhalten. Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Calcitriol und anderen Arzneimitteln zur Psoriasis-Behandlung liegen nicht vor.

Organklassensystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Störungen an Haut und Unterhautgewebe	Häufig	Pruritus, Hautbeschwerden, Hautreizung, Erythem
	Gelegentlich	Trockene Haut, Verschlimmerung der Psoriasis
	Unbekannt *	Hautödeme, Kontaktdermatitis

* Nebenwirkungen, die aus der Marktbeobachtung berichtet wurden

Informationen über Wechselwirkungen mit systemisch verabreichten Arzneimitteln nach Anwendung von Silkis sind begrenzt.

Silkis wirkt leicht hautreizend. Daher ist es möglich, dass eine gleichzeitige Anwendung von Schälmitteln, Adstringentien oder anderen reizenden Produkten zu einer verstärkten Hautreizung führt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzt ausreichende Erfahrungen zur Anwendung von Calcitriol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten toxische Effekte auf die Entwicklung des ungeborenen Tieres bei Dosierungen, die ebenfalls beim Muttertier toxische Erscheinungen auslösten (siehe unter 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das mögliche Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

In der Schwangerschaft sollte Silkis nur in begrenzter Menge bei strenger Indikationsstellung angewendet werden. Der Plasmakalziumspiegel sollte überwacht werden.

Stillzeit

Calcitriol wurde in der Milch stillender Muttertiere nachgewiesen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage beim Menschen sollte es während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Es ist zu erwarten, dass bei 10% bis 20% der Patienten Nebenwirkungen auftreten. Die Nebenwirkungen treten gewöhnlich am Applikationsareal auf und sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ≥ 1/10)
 Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10)
 Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100)
 Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
 Sehr selten (< 1/10.000)
 Unbekannt: kann aus den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden

Es wurden Nebenwirkungen berücksichtigt, wenn sie bei mehr als 2 Patienten auftraten, die an klinischen Studien teilnahmen.

Siehe Tabelle

Im Falle schwerer Hautreizungen oder bei Verdacht auf eine Kontaktallergie sollte die

Behandlung mit Silkis unterbrochen werden, und der Patient sollte ärztlichen Rat einholen. Falls eine Kontaktallergie nachgewiesen wurde, muss die Behandlung mit dem Arzneimittel endgültig beendet werden.

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

Die häufigsten Symptome einer Überdosierung, die nach versehentlicher oraler Einnahme auftreten können, sind Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Hypotonie und Depression. Gelegentlich kommt es zu Lethargie und Koma. Falls Hyperkalzämie oder Hyperkalzurie auftreten, ist die Anwendung von Silkis so lange zu unterbrechen, bis sich die Kalziumkonzentrationen im Serum oder Urin wieder normalisiert haben.

Bei übermäßigem Gebrauch werden weder schnellere noch bessere Behandlungsergebnisse erzielt, vielmehr können eine ausgeprägte Rötung, Schuppung oder Missempfindungen an der Haut auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsoriatikum zur lokalen Anwendung, ATC Code: D05AX03

Wirkmechanismus

Calcitriol hemmt die Proliferation der Keratinozyten und fördert ihre Differenzierung. Calcitriol hemmt die Proliferation von T-Zellen und normalisiert die Produktion verschiedener Entzündungsfaktoren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Durch topische Applikation von Silkis Salbe erzielt man bei Patienten mit Plaque Psoriasis eine Besserung der Hautläsionen. Dieser Effekt wird ab vier Wochen nach Behandlungsbeginn sichtbar.

Kinder und Jugendliche

Es stehen sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit von Calcitriol aus einer 8 wöchigen randomisierten, vehikelkontrollierten Studie (18132) an Kindern von 2 bis 12 Jahren mit Plaque-Psoriasis zur Verfügung (n = 19; 8 wurden mit dem Wirkstoff, 11 mit dem Vehikel behandelt) sowie aus einer 26 wöchigen offenen, nicht kontrollierten Langzeit Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie (18131) an Kindern von 2 bis 17 Jahren (n = 54). Calcitriol 3 µg/g wurde 2 mal täglich aufgetragen, wobei das Gesicht und die Kopfhaut ausgespart wurden. Allerdings wurden beide Studien aufgrund der langsamen Patientenrekrutierung vorzeitig beendet. Sicherheit und Wirksamkeit der

Calcitriol Salbe bei Kindern unter 18 Jahren wurden nicht gesichert (siehe Abschnitt 4.2).

In Studie 18132 war der primäre Endpunkt die Erfolgsrate, definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem Investigator Global Assessment score von 0 (symptomfrei) oder 1 (nahezu symptomfrei) und einer mindestens 2-gradigen Verbesserung gegenüber dem Ausgangsbefund. Die Erfolgsrate der Gruppe unter Calcitriol 3 µg/g Salbe war nicht signifikant verschieden (p = 0,370) im Vergleich zu der Vehikelgruppe, wobei bei 3 Teilnehmern (37,5%) der Gruppe unter Calcitriol 3 µg/g Salbe und 7 Teilnehmern der Vehikelgruppe eine Heilung im oben beschriebenen Sinn zu verzeichnen war. Aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektivs ist jede numerische Differenz zwischen den Behandlungsgruppen höchstwahrscheinlich zufällig.

In der Studie 18131 war der primäre Endpunkt der Prozentsatz der Patienten mit einem IGA score von 0 (symptomfrei) oder 1 (nahezu symptomfrei); und der sekundäre Endpunkt war die Veränderung des Pruritus gegenüber dem Ausgangsbefund. 76 % der Patienten haben die Studie beendet. Bei der Mehrheit der Patienten verbesserte sich der IGA score gegenüber dem Ausgangsbefund bis zur Woche 26, wobei 24,1 % eine Verbesserung um mindestens 2 Grade aufwiesen. Am Ende der Studie hatten 37 % der Patienten den IGA symptomfrei/ nahezu symptomfrei. Bezogen auf den sekundären Endpunkt wiesen 37 % der Patienten in Woche 26 keinen Pruritus auf und 20,4 % der Patienten erreichten eine mindestens 2-gradige Verbesserung gegenüber dem Ausgangsbefund. Wegen des nicht kontrollierten Studiendesigns kann keine Schlussfolgerung auf die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten gezogen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infekte und Hautreaktionen; es gab keine Änderungen der Parameter der Calcium Homöostase. Dennoch werden die Sicherheitsdaten als limitiert angesehen. Siehe auch Abschnitt 5.3

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mittlere Absorption von Calcitriol wird auf 10 % geschätzt.

Nach erfolgter Absorption wurden im Plasma sowohl Calcitriol in unveränderter Form als auch Metabolite nachgewiesen. Die Wirkung der Metabolite auf den Kalziumhaushalt ist vernachlässigbar. Bei den meisten Patienten liegen die zirkulierenden Konzentrationen von exogen zugeführtem Calcitriol unterhalb der Nachweisgrenze (2 pg/ml).

Verteilung

In klinischen Studien wurde nach Behandlung großer Teile der Körperoberfläche (bis zu 6000 cm², entsprechend 35 % der Körperoberfläche) kein relevanter Anstieg des Calcitriolspiegels im Plasma registriert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen am Tier zeigen, dass wiederholte übermäßige Zufuhr von Calcitriol zu Nierenversagen und Kalkablagerungen in den Geweben durch D-Hypervitaminose

verbunden mit Hyperkalziurie, Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie führt.

Keine Anzeichen bezüglich Teratogenität wurden in embryo-fetotoxischen Studien zur Ermittlung des teratogenen Potentials von Calcitriol beobachtet.

Einige Hinweise auf Entwicklungstoxizität wurden bei kutaner Applikation am Kaninchen erhalten in Dosen, die beim Muttertier toxische Erscheinungen auslösten. Bei der Ratte gab es solche Hinweise nicht.

Intramuskuläre Calcitriolinjektionen über 2 Wochen führten bei Ratten zu Kalzifizierungen des Weichteilgewebes. Jedoch scheinen neugeborene Ratten empfindlicher zu sein als adulte, denn die Kalzifizierung trat bei allen Dosierungsgruppen (0,13, 0,38 und 1,28 µg/kg/d) auf, wohingegen sie bei den adulten nur in der Hochdosisgruppe (0,03, 0,13 und 0,64 µg/kg/d) beobachtet wurde.

Untersuchungen zur lokalen Toxizität von Calcitriol am Tier zeigten geringfügige Reizerscheinungen an Haut und Augen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dickflüssiges Paraffin, weißes Vaseline, all-rac-alpha-Tocopherol.

6.2 Inkompatibilitäten

Es liegen keine Daten zur Kompatibilität von Silkis mit anderen Arzneimitteln vor. Daher sollte Silkis gemäß der zuvor beschriebenen Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2) eingesetzt werden. Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

des Fertigarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre

des Fertigarzneimittels nach Anbruch des Behältnisses: 8 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltbare Aluminiumtube mit einem Epoxy-Phenol-Innenschutzlack und einer Schraubkappe aus HD-Polyethylen oder Polypropylen.

Tuben mit 15, 30 oder 100 g Salbe

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
40211 Düsseldorf

Telefon: +49 (0) 800-5888850
Telefax: +49 (0) 211-63 55 82 70
E-Mail: kundenservice@galderma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

45143.00.00

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

28. April 1999 / 9. Februar 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt