

4. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clobetasolpropionat "Teva", salve**

**0. D.SP.NR.**

29112

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clobetasolpropionat "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g salve indeholder 0,5 mg clobetasolpropionat (0,5 mg/g).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 gram salve indeholder 50 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Salve

Uigennemsigtig salve.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kortvarige behandlinger af mere resistente dermatoser såsom:

* psoriasis (dog ikke udbredt plaque psoriasis)
* vedvarende eksemer
* lichen planus
* lupus erythematosus discoides
* andre hudlidelser, som ikke responderer tilfredsstillende på svagere steroider.

**4.2 Dosering og administration**

**Clobetasolpropionat tilhører den mest potente gruppe af topikale kortikosteroider (Gruppe IV), og langvarig brug kan resultere i alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). Hvis behandling med et lokalt kortikosteroid er klinisk berettiget ud over få dage (ved behandling i ansigtet) eller 4 uger (se nedenstående detaljer), bør et mindre potent kortikosteroidpræparat overvejes. Gentagne, men korte behandlingsforløb med clobetasolpropionat kan benyttes for at kontrollere forværringer (se nedenstående detaljer).**

Dosering

*Voksne og børn*

Påføres i et tyndt lag og gnides forsigtigt ind med kun den mængde, der kan dække det berørte område, 1-2 gange daglig, indtil der sker en bedring, i op til 4 uger, derefter nedsættes hyppigheden af behandlingen gradvist, eller der skiftes til et mindre stærkt virkende præparat. Efter hver påføring bør der gå tilstrækkelig tid til, at salven er absorberet, inden der påføres et blødgørende middel.

Gentagne kortvarige behandlinger med Clobetasolpropionat "Teva" kan anvendes til at få kontrol af forværringer.

Ved særlig resistente læsioner, især hvor der er hyperkeratose, kan Clobetasolpropionat "Teva"s antiinflammatoriske virkning om nødvendigt forstærkes ved at okkludere behandlingsområdet med polyetylenfilm. Okklusion natten over er sædvanligvis tilstrækkeligt til at frembringe det ønskede respons. Derefter kan forbedringen sædvanligvis opretholdes ved applikation uden okklusion.

Okklusion er nødvendig i sjældne tilfælde. I de tilfælde hvor der anlægges en okklusiv forbinding, skal der udvises forsigtighed for at forebygge risikoen for lokale og systemiske utilsigtede hændelser.

Hvis tilstanden forværres eller ikke bedres inden for 2-4 uger, skal behandlingen og diagnosen revurderes. Behandlingen bør ikke vare længere end 4 uger. Hvis fortsat steroidbehandling er nødvendig, bør et mindre potent præparat anvendes.

Den maksimale ugentlige dosis må ikke overstige 50 g/uge.

*Behandling i ansigtet*

Behandlinger bør, hvis muligt, begrænses til kun få dage, og okklusion bør ikke anvendes (se pkt. 4.4).

*Atopisk dermatit (eksem)*

Behandling med clobetasol skal gradvist seponeres, når der er opnået kontrol, og der skal fortsættes med vedligeholdelsesbehandling med et blødgørende middel.

Der kan forekomme tilbagefald af præeksisterende dermatoser ved brat seponering af clobetasol.

*Svære behandlingsrefraktære dermatoser*

*Patienter med hyppige tilbagefald*

Når en akut episode først er blevet behandlet effektivt med et kontinuerligt forløb med topikalt kortikosteroid, kan dosering med mellemrum (påføring 1 gang daglig, 2 gange ugentlig, uden okklusion) overvejes. Dette er vist at være medvirkende til at reducere hyppigheden af tilbagefald.

Behandling bør omfatte alle tidligere ramte områder eller områder, hvor det vides, at der formodes at være risiko for tilbagefald. Dette regime skal kombineres med regelmæssig daglig anvendelse af blødgørende middel. Hudlidelsen samt fordele og risici ved længerevarende behandling skal reevalueres regelmæssigt.

*Applikation af salve hos voksne*

* 2 fingerspidser salve er nok til at dække begge hænder eller en fod.
* 3 fingerspidser salve er nok til at dække en arm.
* 6 fingerspidser salve er nok til at dække et ben.
* 14 fingerspidser salve er nok til at dække kroppens forside og bagside.
* Hvis tilstanden ikke bedres i løbet af 2-4 uger, kan det være nødvendigt at revurdere diagnosen eller henvisningen.

*Applikation af salve hos børn på 1 år og derover*

* Jo mindre barnet er, desto mindre salve skal du bruge.
* Til et barn på 4 år skal der bruges ca. en tredjedel af den mængde, der skal bruges til en voksen.
* Behandlingsforløb bør, hvis muligt, begrænses til kun få dage, og bør evalueres ugentligt. Okklusion bør ikke anvendes.

*Børn under 1 år*

Clobetasolpropionat "Teva" er kontraindiceret til børn under 1 år.

Børn udvikler i højere grad lokale og systemiske bivirkninger af topikale kortikosteroider og skal generelt behandles i kortere tid og med mindre potente midler end voksne. Clobetasol bør anvendes med forsigtighed til børn for at sikre, at den lavest mulige dosis inden for det terapeutiske område anvendes.

Særlige populationer

*Ældre*

I kliniske studier er der ikke set forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter. Den højere forekomst af nedsat lever- eller nyrefunktion hos ældre kan forsinke eliminationen, hvis der sker en systemisk absorption. Derfor skal der anvendes den mindst mulige mængde i den kortest mulige tid for at opnå den ønskede kliniske fordel.

*Nedsat nyre-/leverfunktion*

Hvis systemisk absorption forekommer, kan dette forsinke elimination. Derfor skal der anvendes den mindst mulige mængde i den kortest mulige tid for at opnå den ønskede kliniske fordel.

Administration

Til topikal administration.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Ubehandlede kutane virusinfektioner, bakterielle infektioner eller svampeinfektioner
* Rosacea
* Acne vulgaris
* Pruritus uden inflammation
* Perianal og genital pruritus
* Perioral dermatit
* Hudlidelser hos børn under 1 år, herunder dermatit og bledermatit.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Clobetasol skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft lokal overfølsomhed over for kortikosteroider eller over for et eller flere af hjælpestofferne i lægemidlet. Lokale overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8) kan ligne symptomerne på den tilstand, der behandles.

Tilfælde af osteonekrose, alvorlige infektioner (herunder nekrotiserende fasciitis) og systemisk immunsuppression (som nogle gange resulterede i reversible Kaposis sarkom-læsioner) har været rapporteret ved langtidsbrug af clobetasolpropionat ved doser højere end anbefalet (se pkt. 4.2). I nogle tilfælde brugte patienterne samtidig andre potente orale/topikale kortikosteroider eller immunsuppresiva (f.eks. methotrexat, mycophenolatmofetil). Hvis behandling med lokale kortikosteroider er klinisk berettiget ud over få dage (ved behandling i ansigtet) eller 4 uger, bør et mindre potent kortikosteroidpræparat overvejes.

Hos nogle personer kan der på grund af en øget systemisk absorption af topikale steroider opstå tegn på hyperkortisolisme (Cushings syndrom) og reversibel suppression af HPA-aksen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark), som fører til glucokortikosteroidmangel.

Hvis en af ovennævnte tilstande observeres, skal lægemidlet gradvist seponeres ved at nedsætte hyppigheden af påføring eller ved at skifte over til et mindre potent kortikosteroid. Brat seponering af behandlingen kan medføre glucokortikosteroid-insufficiens (se pkt. 4.8).

Risikofaktorer for øget systemisk påvirkning er

* Styrke og formulering af det topikale steroid.
* Varighed af eksponeringen.
* Påføring på et stort overfladeareal.
* Anvendelse på hudområder under okklusion (f.eks. på intertriginøse områder eller områder under okklusive forbindinger) (hos spædbørn kan bleen virke som en okklusiv forbinding).
* Øget hydrering af hornlaget.
* Anvendelse på områder med tynd hud såsom i ansigtet.
* Anvendelse på revnet hud eller ved andre tilstande, hvor hudbarrieren kan være skadet.
* Sammenlignet med voksne kan børn og spædbørn absorbere proportionalt større mængder af topikale kortikosteroider og dermed være mere følsomme over for systemiske bivirkninger. Dette skyldes, at børn har en uudviklet hudbarriere og et større overfladeareal i forhold til legemsvægten end voksne.

Pædiatrisk population

Længere tids kontinuerlig topikal behandling bør så vidt muligt undgås, især hos spædbørn og børn under 12 år, da binyrebarkhæmning kan forekomme selv uden okklusion.

Børn er mere modtagelige over for atrofiske forandringer ved anvendelse af topikale kortikosteroider. Hvis det er nødvendigt at anvende Clobetasolpropionat "Teva" til børn, anbefales det, at behandlingen evalueres ugentligt. Man bør være opmærksom på, at barnets ble kan fungere som en okklusiv forbinding.

Hvis præparatet anvendes hos børn, bør behandlingen så vidt muligt begrænses til kun få dage, og okklusion bør ikke anvendes.

Infektionsrisiko ved okklusion

Bakterieinfektioner fremmes af varme, fugtige forhold i hudfolder eller forårsages af okklusive forbindinger. Hvis der benyttes okklusive forbindinger, skal huden renses, før der sættes en ny forbinding på. Okklusion skal undgås på inficeret eksem.

Anvendelse ved psoriasis

Topikale kortikosteroider skal anvendes med forsigtighed i forbindelse med psoriasis, da der er set tilfælde af tilbagefald, toleransudvikling, risiko for generaliseret pustuløs psoriasis og udvikling af lokal eller systemisk toksicitet på grund af hudens nedsatte barrierefunktion. Hvis præparatet anvendes til psoriasis, er omhyggelig overvågning af patienten vigtig.

Samtidig infektion

Passende antimikrobiel behandling bør altid anvendes ved behandling af inflammatoriske læsioner, som er blevet inficeret. Ved enhver spredning af infektion kræves seponering af behandlingen med det topikale kortikosteroid og administration af hensigtsmæssig antimikrobiel behandling.

Kroniske sår på benene

Topikale kortikosteroider benyttes i nogle tilfælde til behandling af dermatitis omkring kroniske sår på benene. Dette kan dog være forbundet med en højere forekomst af lokale overfølsomhedsreaktioner og en øget risiko for lokal infektion.

Synsforstyrrelser

Ved brug af systemisk og topikalt kortikosteroid kan der blive indberettet synsforstyrrelser. Hvis patienten får symptomer såsom sløret syn eller andre synsforstyrrelser, bør det overvejes at henvise patienten til en oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være katarakt, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs chorioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

Anvendelse i ansigtet

Forlænget anvendelse i ansigtet anbefales ikke, da dette område er mere følsomt over for atrofiske forandringer. Hvis lægemidlet anvendes i ansigtet, bør behandlingen begrænses til kun få dage.

Anvendelse på øjenlågene

Kontakt med conjunctiva skal undgås. Hvis lægemidlet anvendes på øjenlågene, skal det påføres med forsigtighed, så det ikke kommer i øjet, da dette kan resultere i katarakt og glaukom ved gentagen eksponering. Hvis Clobetasolpropionat ”Teva” kommer i øjet, skal øjet bades med rigelige mængder vand.

Der har i litteraturen været nogle få rapporter om udvikling af katarakt hos patienter, som har anvendt kortikosteroider i længere tid. Det er ikke muligt at udelukke systemiske kortikosteroider som en kendt faktor, men lægen bør kende til muligheden for, at kortikosteroider spiller en rolle ved udvikling af katarakt.

Hjælpestoffer

*Propylenglycol*

Propylenglycol kan forårsage hudirritation.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af lægemidler, der kan hæmme CYP3A4 (f.eks. ritonavir og itraconazol) har vist at hæmme metabolismen af kortikosteroider, hvilket fører til øget systemisk eksponering. Den kliniske relevans af denne interaktion afhænger af dosis og administrationsvej for kortikosteroid samt styrken af CYP3A4-hæmmeren.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger begrænsede data om anvendelse af clobetasol hos gravide kvinder.

Topikal administration af kortikosteroider hos drægtige dyr kan forårsage unormal udvikling af fosteret (se pkt. 5.3). Relevansen af dette fund for mennesker er ikke klarlagt. Administration af clobetasol under graviditet bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen skønnes at opveje risikoen for fosteret. Der skal anvendes den mindst mulige mængde i den kortest mulige tid.

Amning

Sikkerheden ved anvendelse af topikale kortikosteroider under amning er ikke klarlagt.

Det vides ikke, om topikal administration af kortikosteroider kan medføre tilstrækkelig systemisk absorption til, at målelige mængder kan påvises i human mælk.

Det bør kun overvejes at administrere clobetasolpropionat under amning, hvis de forventede fordele for moderen opvejer risikoen for barnet.

Hvis clobetasolpropionat anvendes under amning, bør det ikke påføres brysterne, for at undgå at barnet indtager lægemidlet ved et uheld.

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige fertilitetsdata til at indicere, om clobetasolpropionat har nogen påvirkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført nedenfor efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Der benyttes følgende hyppigheder: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) inklusive enkeltstående tilfælde, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Data efter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Sjælden: | Opportunistisk infektion. |
| **Immunsystemet** | |
| Meget sjælden: | Overfølsomhed.   * Lokale overfølsomhedsreaktioner såsom erytem, udslæt, pruritus, urticaria og allergisk kontaktdermatit kan forekomme på administrationsstedet og kan ligne symptomer på den sygdom, der behandles. * Hvis der forekommer symptomer på overfølsomhed, skal behandlingen seponeres omgående. |
| **Det endokrine system** | |
| Meget sjælden: | Suppression af HPA-aksen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark):  Cushingoide træk (f.eks. måneansigt, trunkal obesitet), forsinket vægtøgning/væksthæmning hos børn, osteoporose, hyperglykæmi/glucosuri, hypertension, vægtøgning/obesitet, fald i endogent kortisolniveau, alopeci, trichorreksi.  Som med andre topikale kortikosteroider kan længerevarende anvendelse i store mængder eller behandling af store områder resultere i tilstrækkelig systemisk absorption til at fremkalde træk af Cushings syndrom. Denne virkning er mest sandsynlig hos spædbørn og børn, og hvis der anvendes okklusiv forbinding. Hos spædbørn kan bleen fungere som en okklusiv forbinding. |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig: | Pruritus, lokal brændende fornemmelse/smerte i huden. |
| Ikke almindelig: | Epidermal atrofi\*, striae\*, teleangiektasi\* |
| Meget sjælden: | Tynd hud\*, hudrynker\*, tør hud\*, pigmentforandringer\*, hypertrikose, exacerbation af bagvedliggende symptomer, allergisk kontaktdermatit/dermatit, pustuls psoriasis, erythem, udslæt, urticaria, akne. |
|  | *\*Hudsymptomer sekundært til lokale og/eller systemiske påvirkninger af suppression af HPA-aksen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark).* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Meget sjælden: | Irritation/smerte på applikationsstedet. |
| **Øjne** |  |
| Ikke almindelig: | Sløret syn (se også pkt. 4.4). |
| Meget sjælden: | Katarakt, glaukom. |
| Ikke kendt: | Central serøs chorioretinopati. |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er meget ringe sandsynlighed for akut overdosering. Ved tilfælde af kronisk overdosering eller misbrug kan der dog opstå tegn på hyperkortisolisme (se pkt. 4.8).

Behandling

I tilfælde af overdosering skal clobetasol seponeres gradvist ved at nedsætte hyppigheden af påføring eller ved at skifte over til et mindre potent kortikosteroid på grund af risikoen for glucokortikosteroid-insufficiens.

Yderligere behandling skal foretages som klinisk indiceret eller i henhold til Giftlinjens anbefalinger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Corticosteroider, ekstra stærkt virk. (gr. IV), ATC-kode: D07AD01.

Virkningsmekanisme

Topikale kortikosteroider virker som antiinflammatoriske midler via flere mekanismer, som hæmmer den sene fase af allergiske reaktioner, herunder ved at nedsætte densiteten af mastceller, reducere kemotaksi og aktivering af eosinofiler, nedsætte lymfocytters, monocytters, mastcellers og eosinofilers produktion af cytokiner, samt hæmme metaboliseringen af arachidonsyre.

Topikale kortikosteroider har antiinflammatoriske, antipruritiske og karsammentrækkende egenskaber.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Topikale kortikosteroider kan absorberes systemisk fra intakt rask hud. Omfanget af perkutan absorption af topikale kortikosteroider bestemmes af mange faktorer, herunder formuleringen og integriteten af den epidermale barriere. Okklusion, inflammation og/eller andre sygdomsprocesser i huden kan desuden øge den kutane absorption.

Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration af clobetasolpropionat på 0,63 ng/ml forekom i en undersøgelse 8 timer efter den anden applikation (13 timer efter første applikation) af 30 g clobetasolpropionat 0,5 mg/g salve hos raske personer med sund hud. Efter applikation af en ny dosis på 30 g clobetasolpropionat creme 0,5 mg/g var den gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentration svagt højere end den, man så for salve, og forekom 10 timer efter applikation.

I en anden undersøgelse forekom den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration på henholdsvis ca. 2,3 ng/ml og 4,6 ng/ml hos patienter med psoriasis og eksem tre timer efter en enkelt applikation af 25 g clobetasolpropionat 0,5 mg/g salve.

Fordeling

Det er nødvendigt at benytte farmakodynamiske endepunkter til bestemmelse af den systemiske eksponering af topikale kortikosteroider, da de cirkulerende niveauer ligger langt under detektionsgrænsen.

Biotransformation

Når topikale kortikosteroider er absorberet gennem huden, omsættes de ad farmakokinetiske veje, der kan sammenlignes med systemisk administrerede kortikosteroider. Metabolisering sker primært i leveren.

Elimination

Topikale kortikosteroider udskilles via nyrerne. Derudover udskilles nogle kortikosteroider og deres metabolitter i galden.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

Der er ikke udført længerevarende dyrestudier med henblik på at vurdere karcinogeniciteten af clobetasolpropionat.

Genotoksicitet

Clobetasolpropionat var ikke mutagent i en række af *in vitro* bakterielle celleanalyser.

Fertilitet

Der sås ingen påvirkning af fertiliteten ved subkutan administration af clobetasolpropionat til rotter i doser på 6,25-50 µg/kg/dag i fertilitetsstudier.

Graviditet

Subkutan administration af clobetasolpropionat til mus (≥ 1.000 µg/kg/dag), rotter (400 µg/kg/dag) eller kaniner (≥ 3 µg/kg/dag) under drægtighed medførte føtale misdannelser, herunder ganespalte og intrauterin væksthæmning.

I studiet med rotter, hvor det blev tilladt, at nogle dyr fik kuld, blev der observeret forsinket udvikling, som skrøbeligt udseende, forsinket vægtøgning og forsinket hårvækst. Overlevelsen var reduceret ved 400 µg/kg/dag. Der blev ikke observeret nogen behandlingsrelaterede påvirkninger i hverken F1- eller F2-generationen.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol

Sorbitansesquioleat

Hvid, blød paraffin

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tube i aluminium, der kan trykkes sammen, som indvendigt er belagt med en epoxyharpiksbaseret lak og lukket med en polypropylenhætte.

Pakningsstørrelser: 30 g eller 100 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Patienterne skal informeres om, at de skal vaske hænder efter applikation af Clobetasolpropionat "Teva", med mindre hænderne behandles.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

53597

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. juli 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. oktober 2024