

 15. marts 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Closol, creme**

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

 30136

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Closol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 g creme indeholder 0,5 mg clobetasolpropionat (0,5 milligram clobetasolpropionat svarende til 0,44 milligram clobetasol).

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

 475 mg propylenglycol/g

0,75 mg chlorcresol/g

84 mg cetostearylalkohol/g

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Closol er en hvid creme.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Stærkt virkende topikalt kortikosteroid indiceret til lindring af inflammation og pruritus, forårsaget af steroidresponsive dermatoser hos voksne, ældre og børn over 12 år.

Dermatoser omfatter:

* Psoriasis (med undtagelse af meget udbredt plaquepsoriasis).
* Svære behandlingsrefraktære dermatoser.
* Lichen planus.
* Discoid lupus erythematosus og andre hudlidelser, som ikke responderer tilfredsstillende ved anvendelse af mindre stærkt virkende steroider.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

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

**Voksne, ældre og børn over 12 år**

Påføres i et tyndt lag, og gnides forsigtigt ind på det berørte område 1-2 gange daglig i op til 4 uger, indtil der sker en bedring. Der bør kun bruges lige akkurat den mængde, der skal til for at dække hele området. Efter bedring er konstateret, nedsættes hyppigheden af behandlingen, eller der skiftes til et mindre stærkt virkende præparat. Efter hver påføring bør der gå tilstrækkelig tid til at cremen er absorberet, inden der påføres et blødgørende middel.

Gentagne, kortvarige behandlingsforløb med clobetasolpropionat kan anvendes til kontrol af tilbagefald.

Ved særlig resistente læsioner, særlig hvor der er hyperkeratose, kan virkningen af clobetasol øges, hvis nødvendigt, ved at anvende en okklusiv forbinding af polythenfilm.

Okklusion kun om natten er normalt tilstrækkeligt for et tilfredsstillende respons. Efterfølgende kan bedring normalt opnås uden okklusion.

Hvis tilstanden forværres eller ikke bedres inden for 2-4 uger, skal behandlingen og diagnosen revurderes.

Behandling bør ikke fortsættes efter 4 uger. Hvis kontinuerlig behandling kræves, bør der anvendes et mindre potent lægemiddel.

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

Atopisk dermatit

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 (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 samt områder, hvor det vides at der formodes at være risiko for tilbagefald. Dette skal kombineres med regelmæssig daglig anvendelse af blødgørende middel. Hudlidelsen samt fordele og risici ved længerevarende behandling skal reevalueres regelmæssigt.

**Børn under 12 år**

Closol creme 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 stærke midler end voksne. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af clobetasolpropionat til børn, for at sikre, at den påførte mængde er den mindst mulige med terapeutisk virkning.

**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 nyrefunktion og nedsat leverfunktion**

Nedsat lever- eller nyrefunktion kan forsinke eliminationen, hvis systemisk absorption forekommer. Derfor skal der anvendes den mindst mulige mængde i den kortest mulige tid for at opnå den ønskede kliniske fordel.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

**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 produktet. Lokale overfølsomhedsreaktioner (se pkt.4.8) kan ligne symptomerne på den tilstand, der behandles.

Tilfælde af osteonekrose, alvorlige infektioner (herunder nekrotiserende fasciitis) og sytemisk immunsuppresion (som nogle gange resulterede i reversible Kaposis sarkom læsioner) har været rapporteret ved langtidsbrug af clobetasolproprionat ved doser højere end anbefalet (se punkt 4.2). I nogle tilfælde brugte patienterne samtidigt andre potente orale/topikale kortikosteroider eller immunsuppresiva (f.eks. methotrexat, mycophenolatmofetil). Hvis behandling med lokale kortikosteroider er klinisk berettiget ud over 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 stærkt kortikosteroid. Brat seponering af behandlingen kan medføre glucokortikosteroidmangel (se pkt.4.8).

Risikofaktorer for øget systemisk påvirkning:

* 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 som f.eks. 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**

Længerevarende kontinuerlig behandling med topikale kortikosteroider skal så vidt muligt undgås hos spædbørn og børn under 12 år, da der kan opstå binyrebarksuppression.

Børn er mere følsomme over for atrofiske forandringer ved anvendelse af kortikosteroider. Hvis clobetasolpropionat anvendes til børn, anbefales det at begrænse behandlingen til kun et par dage og reevaluere behandlingen ugentlig.

**Infektionsrisiko ved okklusion**

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

**Anvendelse i forbindelse med psoriasis**

Topikale steroider skal anvendes med forsigtighed i forbindelse med psoriasis, da der er set tilfælde af tilbagefald, udvikling af tolerans, risiko for generel pustuløs psoriasis og udvikling af lokal eller systemisk toksicitet, på grund af hudens nedsatte barrierefunktion. Patienten bør monitoreres nøje ved anvendelse af topikale steroider i forbindelse med psoriasis.

**Samtidig infektion**

Der skal altid indledes hensigtsmæssig antimikrobiel behandling ved behandling af inficerede inflammatoriske læsioner. Spredning af infektioner kræver 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. Ved symptomer som sløret syn eller andre synsforstyrrelser bør det overvejes at henvise patienten til oftalmolog med henblik på vurdering af de mulige årsager; disse kan være grå stær, glaukom eller sjældne sygdomme såsom central serøs korioretinopati (CSCR), som er indberettet efter brug af systemiske og topikale kortikosteroider.

**Anvendelse i ansigtet**

Længerevarende anvendelse i ansigtet frarådes, da dette område er mere følsomt over for atrofiske forandringer. Hvis Closol creme anvendes i ansigtet, bør behandlingen begrænses til kun et par dage.

**Anvendelse på øjenlågene**

Hvis Closol creme 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.

**Hjælpestoffer**

Indeholder propylenglycol, der kan give irritation af huden.

Indeholder cetostearylalkohol, der kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem).

Indeholder chlorcresol, der kan medføre allergiske reaktioner.

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

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

**4.6 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 endnu ikke, om topikal administration af kortikosteroider kan resultere i systemisk absorption i en størrelsesorden, som kan producere målbare mængder i human mælk.

Administration af clobetasol under amning bør kun overvejes, hvis den forventede fordel for moderen skønnes at opveje risikoen for spædbarnet.

Hvis clobetasol anvendes under amning, må det ikke påføres brystområdet, da det skal undgås, at spædbarnet utilsigtet indtager lægemidlet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ud fra bivirkningsprofilen forventes Closol ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført nedenfor efter 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) eller meget sjælden (< 1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde).

**Data efter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og infestationer**Sjælden | Opportunistisk infektion. |
| **Immunsystemet**Meget sjælden | Overfølsomhed. |
| **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, glaukom, hyperglykæmi/glucosuri, katarakt, hypertension, vægtøgning/obesitet, fald i endogent kortisolniveau, alopeci, trichorreksi. |
| **Øjne**Ikke kendt | Sløret syn. |
| **Hud og subkutane væv**AlmindeligIkke almindeligMeget sjælden | Pruritus, lokal brændende fornemmelse eller smerte i huden.Epidermal atrofi\*, striae\*, teleangiektasi\*. Tynd hud\*, hudrynker\*, tør hud\*, pigment-forandringer\*, hypertrikose, exacerbation af bagvedliggende symptomer, allergisk kontaktdermatit, dermatit, pustuløs psoriasis, erytem, udslæt, urticaria, akne. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**Meget sjælden | Irritation eller smerte på applikationsstedet. |

\*Hudsymptomer sekundært til lokale og/eller systemiske påvirkninger af suppression af HPA-aksen (hypothalamus-hypofyse-binyrebark).

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**

Akut overdosering er ikke sandsynlig, men i tilfælde af kronisk overdosering eller misbrug kan der opstå tegn på hyperkorticisme (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 stærkt virkende kortikosteroid på grund af risikoen for glucokortikosteroidinsufficiens.

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: D 07 AD 01 – Kortikosteroider til udvortes brug, usammensatte, ekstra stærkt virkende (gr. IV), clobetasol.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Meget stærkt virkende (gruppe IV) glucokortikoidholdigt topikalt lægemiddel.

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 kutan absorption af topikale kortikosteroider bestemmes af mange faktorer, herunder formuleringen og hvorvidt den epidermale barriere er intakt. Okklusion, inflammation og/eller andre sygdomsprocesser i huden kan desuden øge den kutane absorption.

I et studie blev en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration af clobetasolpropionat på 0,63 ng/ml opnået 8 timer efter anden applikation (13 timer efter første applikation) af 30 g clobetasolpropionat salve (0,5 mg/g) til personer med en normal, sund hud. Efter anden applikation af 30 g clobetasolpropionat creme (0,5 mg/g), var den gennemsnitlige maksimal plasmakoncentration en smule højere end den man så for salven og blev opnået 10 timer efter applikation. Et andet studie har vist en gennemsnitlig maksimal plasmakoncentration på cirka 2,3 ng/ml og 4,6 ng/ml hos patienter med henholdsvis psoriasis og eksem 3 timer efter en enkelt applikation af 25 g clobetasolpropionat salve (0,5 mg/g).

**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.

**Metabolisme**

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 Prækliniske sikkerhedsdata**

Bivirkninger observeret i dyrestudier efter eksponering af clobetasolpropionat ved plasmakoncentrationer, svarende til human-terapeutiske doser var abnormaliteter i føtal udvikling hos drægtige dyr efter topikal administration. Disse bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men anses for at være klinisk relevante.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol
Glycerolmonostearat
Cetostearylalkohol

Selvemulgerende glycerylmonostearat (Arlacel 165)

Hvid bivoks (substitut 6621)

Chlorcresol

Natriumcitratdihydrat
Citronsyremonohydrat
Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ingen kendte.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Closol creme leveres i sammenfoldelige aluminiumstuber, indvendigt beklædt med epoxy-resin-baseret lak, med polypropylenlåg.

Pakninger med 30 g, 2 x 30 g, 3 x 30 g og 4 x 30 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Patienter skal rådes til at vaske deres hænder efter påføring af Closol creme, medmindre det er hænderne, der behandles. Closol må ikke fortyndes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

57195

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. marts 2021