

7. november 2012

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mometasonfuroat ”Galen”, salve**

1. **D.SP.NR.**

26791

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Mometasonfuroat ”Galen”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et gram salve indeholder 1 mg mometasonfuroat (0,1 % mometasonfuroat).

Hjælpestoffer

Et gram salve indeholder 20 mg propylenglycolmonopalmitostearat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Salve

Farveløs salve.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Mometasonfuroat ”Galen” er indiceret til symptomatisk behandling af inflammatoriske og pruritiske manifestationer af kortikosteroid-responsive dermatoser, såsom psoriasis (undtagen udbredt plaque psoriasis), atopisk dermatitis, irritationsdermatitis og/eller allergisk kontaktdermatitis.

Mometasonfuroat ”Galen” skal helst anvendes til behandling af problemer med meget tør, afskallende og sprukken hud, hvor et topikalt mometasonpræparat er indiceret.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Voksne, herunder ældre patienter og børn i alderen 6 år og derover:

Hvis ikke andet angives af den behandlende læge, applikeres Mometasonfuroat ”Galen” som et tyndt lag en gang daglig.

Langvarig applikation (over 3 uger) eller anvendelse af Mometasonfuroat ”Galen” på et stort areal af kropsoverfladen (over 20 %) bør undgås. Ved forbedring af de kliniske symptomer skal behandlingen skiftes til et svagere kortikosteroidpræparat. "Tandem"-behandling har ofte været nyttig, med skiftende anvendelse af Mometasonfuroat ”Galen” og en salve uden lægemiddel med 12-timers intervaller. Ydermere kan en ugentlig intervalbehandling med Mometasonfuroat ”Galen” og en salve uden lægemiddel være nyttig.

Generelt skal stærke topikale kortikosteroider ikke påføres i ansigtet uden nøje overvågning fra lægen.

Pædiatriske patienter

*Pædiatriske patienter (< 6 år):*

Lægemidlet er kontraindiceret til børn under 6 år (se pkt. 4.3).

*Pædiatriske patienter (> 6 år):*

Sikkerheden ved Mometasonfuroat ”Galen” til pædiatriske patienter er blevet fastlagt i kliniske undersøgelser for behandlingsvarigheder på op til 3 uger. Pædiatriske patienter (> 6 år) bør behandles med applikation i maks. 3 uger af den laveste effektive dosis af Mometasonfuroat ”Galen” og ikke på mere end 10 % af kropsoverfladen.

* 1. **Kontraindikationer**
* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre kortikosteroider eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
* Rosacea i ansigt, akne, perioral dermatitis, perianal og genital pruritus, rød numse.
* Bakteriel (f.eks. impetigo) eller viral (herpes simplex, varicella, herpes zoster) infektion af huden eller svampeinfektion (f.eks. candida eller dermatofyt) af huden.
* Tuberkulose.
* Syfilis eller reaktioner efter vaccine.
* Mometasonfuroat må ikke anvendes til børn under 6 år.
* Mometasonfuroat ”Galen” må ikke anvendes under en okkluderende forbinding.
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Al kontakt med øjnene og anvendelse på øjenlågene skal undgås.

Mometasonfuroat ”Galen” må ikke påføres på beskadiget hud.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der er overfølsomme over for andre kortikosteroider.

Hvis der udvikles irritation eller sensibilisering ved anvendelse af Mometasonfuroat ”Galen”, skal behandlingen seponeres, og hensigtsmæssig behandling skal iværksættes.

Hvis der opstår en infektion, skal anvendelse af et hensigtsmæssigt antimykotikum eller antibakterielt lægemiddel iværksættes. Hvis der ikke umiddelbart opstår et favorabelt respons, skal kortikosteroidbehandlingen seponeres, indtil infektionen er tilstrækkeligt kontrolleret.

Lokal eller systemisk toksicitet er almindelig, især efter lang vedvarende anvendelse på store områder af beskadiget hud, i fleksurer eller med polyethylen-okklusion. Der bør udvises forsigtighed, når store områder af kroppen behandles, og lang vedvarende behandling skal undgås hos alle patienter, uanset alder.

Topikale steroider kan være farlige ved psoriasis af forskellige årsager, herunder rebound-recidiver efter udvikling af tolerance, risiko for generaliseret pustuløs psoriasis og udvikling af lokal eller systemisk toksicitet på grund af hudens nedsatte barrierefunktion. Hvis det anvendes til patienter med psoriasis, er det nødvendigt nøje at overvåge patienten.

Som for alle potente topikale kortikosteroider skal en pludselig seponering af behandlingen undgås. Når langvarig topikal behandling med potente glukokortikoider stoppes, kan der udvikles et rebound-fænomen, som kommer til udtryk ved udvikling af dermatitis med intens rødmen, svien og brænden. Dette kan forebygges ved langsom udtrapning af behandlingen, for eksempel ved at fortsætte behandlingen i perioder, før den seponeres.

Der kan forekomme hyperglykæmi og glukosuri hos nogle patienter efter topikal applikation på grund af systemisk absorption.

Glukokortikoider kan ændre udseendet af nogle læsioner og gøre det vanskeligt at fastslå en dækkende diagnose samt forsinke ophelingen.

Propylenglycolmonopalmitostearat kan give irritation af huden.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

På grund af indholdet af hvid, blødt paraffin i Mometasonfuroat ”Galen” kan rivestyrken og sikkerheden ved latexkondomer være kompromitteret.

* 1. **Graviditet og amning**

Kortikosteroider passerer placenta. Der er meget begrænsede data fra anvendelse af mometason under graviditet. Efter systemisk anvendelse af højdosis-kortikosteroider er der blevet beskrevet virkninger på fostret/spædbarnet (intrauterin væksthæmning, adrenokortikal hæmning, ganespalte). Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Selvom systemisk eksponering er begrænset, bør Mometasonfuroat ”Galen” kun administreres i løbet af graviditeten og til ammende kvinder efter nøje overvejelse af risk/benefit-forholdet. Langvarig applikation eller anvendelse af Mometasonfuroat ”Galen” på store kropsoverflader skal undgås.

Det er ukendt, om mometason udskilles i modermælk. Mometasonfuroat ”Galen” bør kun administreres til ammende kvinder efter nøje overvejelse af risk/benefit-forholdet.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Mometasonfuroat ”Galen” påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Bivirkningerne er opstillet i tabel 1 i henhold til MedDRA systemorganklasse. De hyppigste bivirkninger opstilles først, med hyppighederne defineret som:

**Tabel 1: Behandlingsrelaterede uønskede hændelser**

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, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger, der er blevet rapporteret i forbindelse med ekstern kortikosteroidbehandling, omfatter:

|  |  |
| --- | --- |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | |
| Ikke almindelig | Sekundære infektioner |
| *Vaskulære sygdomme* | |
| Meget sjælden | Teleangiektasi |
| *Hud og subkutane væv* | |
| Almindelig | Let til moderat brændende fornemmelse på applikationsstedet, prikken/stikken, pruritus, bakterieinfektioner, paræstesi, furunkulose og lokal hudatrofi. |
| Ikke almindelig | Stria, irritation, hypertrikose, hypopigmentering, perioral dermatitis, hudmaceration, allergisk kontaktdermatitis, papuløst rosacea som dermatitis (hud i ansigt), akneiforme reaktioner, kapillærskørhed (ekkymose), milia, tørhed, sensibilisering (mometason), follikulitis |

En forhøjet risiko for systemiske virkninger og lokale bivirkninger er til stede ved hyppig dosering, behandling af store områder eller i lang tid, samt behandling af intertriginøse områder eller med okkluderende forbindinger. Hypopigmentering eller hyperpigmentering er blevet rapporteret i isolerede tilfælde (sjældne) eller i forbindelse med andre steroider og kan derfor forekomme med Mometasonfuroat ”Galen”.

Bivirkninger, som er blevet rapporteret med systemiske glukokortikoider (herunder binyrebarkhæmning), kan også forekomme med topikalt applikerede glukokortikoider.

Pædiatriske patienter kan udvise større følsomhed over for topikal kortikosteroidinduceret hæmning af hypotalamus-hypofyse-binyrebarkaksen (HPA-aksen) og Cushings syndrom end modne patienter på grund af det større forhold mellem hudoverfladen og kropsvægten. Kronisk kortikosteroidbehandling kan påvirke børns vækst og udvikling.

Der er blevet rapporteret intrakranial hypertension hos pædiatriske patienter, der får topikale kortikosteroider. Manifestationer på intrakranial hypertension omfatter udbulende fontaneller, hovedpiner og bilateral papilødem.

* 1. **Overdosering**

Overdreven langvarig brug af eksterne kortikosteroider kan hæmme HPA-aksens funktion og føre til sekundær nedsat adrenokortikal funktion. Hvis der er blevet rapporteret hæmning af HPA-aksen, skal det bestræbes at reducere applikationshyppigheden ved at udvise normal forsigtighed for disse situationer, eller der skal forsøges at seponere lægemidlet.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: D07AC1. Kortikoider, dermatologiske præparater, kortikoider, stærk virkning (gruppe III)

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

De tilgængelige kliniske data, der forefindes for mometasonfuroat, indikerer, at stoffet udviser egenskaberne for stærke kortikosteroider.

Det aktive stof, mometasonfuroat, er et syntetisk, ikke-fluorineret glukokortikoid med en furoatester i position 17.

Som for andre kortikosteroider til ekstern anvendelse udviser mometasonfuroat markant antiinflammatorisk aktivitet og markant aktivitet mod psoriasis i standard prædiktive dyremodeller.

Det terapeutiske indeks for mometasonfuroat (et forhold mellem ønskede og uønskede virkninger), bestemt fra relevante data fra litteraturen tyder på, at mometason tilhører en kategori af topikale glukokortikoider, hvor de ønskede virkninger klart opvejer de uønskede virkninger.

I musemodellen med krotonolie med en enkeltdosis mometasonfuroat (ED50 = 0,2 µg/øre) var virkningen sammenlignelig med betamethasonvalerat. Efter gentagen applikation (n = 5) var mometasonfuroat 8 gange mere potent end betamethasonvalerat (ED50 = 0,002 µg/øre/dag vs. 0,014 µg/øre/dag).

Hos marsvin var mometason ca. dobbelt så potent som betamethasonvalerat til at reducere m.ovalis-induceret epidermal akantose (dvs. anti-psoriasis-aktivitet) efter 14 applikationer.

I det samme testsystem, der evaluerede andre markører for kortikosteroid-aktivitet, udviste mometasonfuroat (5,3 µg/øre/dag i 5 dage) en signifikant lavere hæmmende virkning på hypotalamus-hypofyse-binyrebarkaksen (HPA-aksen) end betamethasonvalerat (ED50 = 3,1 µg/øre/dag).

Det terapeutiske interval for momethasonfuroat har vist sig at være bredere sammenlignet med betamethasonvalerat, hvilket indikerer en 3 til 10 gange teoretisk større sikkerhedsmargin. Det terapeutiske interval blev bestemt ud fra forholdet mellem ED50 for systemisk aktivitet (tymolyse, HPA-akse) og lokal antiflogistisk aktivitet, kvantificeret ved fastlagte, standardiserede in vitro-metoder.

Klinisk farmakologiske undersøgelser indikerer:

*Vasokonstriktionen blev for mometasonfuroat og andre kortikosteroider bestemt ved hjælp af McKenzies blegheds- og vasokonstriktionstest:*

Mometasonfuroat salve 0,1 % udviste i det samme testsystem identisk virkning sammenlignet med betamethasondipropionat salve 0,05 %, amcinonid salve 0,1 % og var signifikant mere virkningsfuld (p = 0,01) end betamethasonvalerat salve 0,1 %.

*Kliniske undersøgelser indicerer:*

Hos patienter med psoriasis/atopisk dermatitis viser Mometasonfuroat ”Galen” salve 1 mg/g samme sikkerhed og virkning som betamethasonvalerat salve 1 mg/g.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

For at kvantificere perkutan/systemisk absorption af præparater med mometasonfuroat salve, som er sammenlignelige med Mometasonfuroat ”Galen”, blev der applikeret tritium-mærket mometasonfuroat på intakt hud på raske frivillige forsøgspersoner. Resultaterne indikerede, at der blev absorberet ca. 0,7 % af den applikerede dosis for salve via intakt hud i løbet af 8 timer (ved ikke-okkluderende betingelser). Det var ikke muligt at karakterisere metabolitter på grund af de små mængder, der var til stede i plasma og ekskreter.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Akut toksicitet |  |  |
| Arter | Applikationsmåde | LD50  [mg/kg] |
| Mus | Subkutan | 200-2.000 |
| Rotte | Subkutan | 2.000 |
| Hund | Subkutan | > 200 |
|  |  |  |
| Mus | Oral | > 2.000 |
| Rotte | Oral | > 2.000 |

Kronisk toksicitet

Selv ved usædvanligt store doser (670 gange den terapeutiske dosis) resulterede 6 måneders applikation til forskellige arter kun typiske symptomer på en overdosis kortikosteroid, herunder nedsat øgning af kropsvægten, muskelatrofi, abdominal distension, nedsat antal lymfocytter og eosinofiler, forhøjet antal neutrofile leukocytter, forhøjede serum-transaminaser (SGPT, SGOT), kolesterol og triglycerider, lipidæmi, organanomalier (atrofi af milt og tymus, lokal hudatrofi, forøget vægt af lever og nyrer, nedsat osteogenese).

Disse virkninger var mere udprægede og blev hyppigere observeret hos dyr, der blev behandlet med referencestoffet betamethasonvalerat. Der blev ikke observeret nogen unormale systemiske virkninger for hhv. test- eller referencestoffet.

Gentagen dermal applikation af cremer med mometasonfuroat eller betamethasonvalerat resulterede i forbigående symptomer, såsom let til moderat erytem, plica, deskvamation, papeller/pustler.

Mutagenicitet

Tests for genotoksicitet var negative. På den anden side inducerede mometason *in vitro* kromosomale mutationer, dog kun ved koncentrationer, der udviste cytotoksiske virkninger. Relaterede virkninger blev ikke observeret ved udbredt *in vivo-*testing. Derfor kan en mutagen aktivitet af mometason udelukkes med et tilstrækkeligt konfidensniveau.

Karcinogenicitet

Langvarige karcinogenicitetsforsøg med mometasonfuroat til inhalation er blevet udført hos rotter (2 år) og mus (19 måneder). Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant forhøjelse i tumorincidensen ved doser op til 67 mikrog/kg hos rotter eller 160 mikrog/kg hos mus.

Reproduktionstoksicitet

Dyreforsøg (kaniner) af virkningen af mometasonfuroat på embryonal udvikling indikerer nedsat kropsvægt ved doser på 0,15 mg/kg eller højere. Topikal applikation hos kaniner resulterede i tilfælde af unormal udvikling, herunder kurvede forpoter, ganespalte, galdeblæreagenese samt hernia umbilicalis. Hos rotter var doser fra 7,5 µg/kg (subkutant) embryoletale, og doser fra 0,3 mg/kg (dermalt) resulterede i vækstretardation (kropsvægthæmning, forsinket ossifikation) og en stofrelateret forhøjelse i hernia umbilicalis. Applikation omkring nedkomststidspunktet resulterede i langtrukken og besværet fødsel.

Mometasonfuroat havde ingen virkning på fertiliteten hos rotter.

Data for anvendelse af mometasonfuroat til gravide eller ammende kvinder er utilstrækkelige. Aktuel klinisk erfaring med brugen af kortikosteroider i løbet af det første trimester viste ingen indikation for teratogene virkninger hos mennesker.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Hvid, blød paraffin

Hvid bivoks

2-Methylpentan-2,4-diol

Propylenglycolmonopalmitostearat

Phosphorsyre, fortyndet

Renset vand

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

Efter første anbrud på tuben: 1 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Alumininiumstuber med skruelåg.

Pakningsstørrelser

1 eller 10 tuber med 10 g, 20 g, 25 g, 30 g, 50 g eller 100 g

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

GALENpharma GmbH

Wittland 13

D-24036 Kiel

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

45474

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. oktober 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. november 2012