Dermovat®

GlaxoSmithKline
Salva 0,05 %
(vit till halvgenomskinlig)

Extra stark glukokortikoid (Grupp IV)

Aktiv substans:
Klobetasolpropionat

ATC-kod:
D07AD01

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Dermovat® kräm 0,05 %; kutan lösning 0,5 mg/ml; salva 0,05 %

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-11-02.

Indikationer

Svårbehandlade akuta attacker och exacerbationer av psoriasis (exkluderande utbredd plackpsoriasis) och eksem.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll

Följande tillstånd skall inte behandlas med klobetasol:

- Obehandlade hudinfektioner. Vid infektioner förorsakade av bakterier, patogena svampar eller parasiter skall lokala glukokortikoider användas endast om samtidig kausal terapi ges.
- Rosacea
- Acne vulgaris
- Pruritus utan inflammation

- Perianal och genital pruritus
- Perioral dermatit

Klobetasol är kontraindicerat för dermatoser, inklusive dermatit, hos barn under 1 år.

Dosering

Klobetasolpropionat tillhör den mest potenta klassen av topikala kortikosteroider (grupp IV) och långvarig användning kan leda till allvarliga biverkningar (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om behandling med en lokal kortikosteroid är kliniskt motiverad efter *4* veckor, ska ett mindre potent kortikosteroidpreparat övervägas. Upprepade men korta behandlingskurer med klobetasolpropionat kan användas för att kontrollera skov (se uppgifter nedan).

Dermovat appliceras tunt initialt 1 gång morgon och kväll på akuta tillstånd till dess symtomen nedbringats till acceptabel nivå, dock under *högst* 4 veckor.
Applikationsfrekvensen trappas ned successivt. Om ingen förbättring ses inom 2-4 veckor bör diagnosen omvärderas och hänvisning till specialist kan behövas.

Om tillståndet därefter kräver *underhållsbehandling* bör i första hand en svagare steroid väljas. Skulle trots denna underhållsbehandling exacerbationer inträffa, sätts Dermovat åter in under en kort tid. Vid svårbehandlade dermatoser kan som alternativ till ovannämnda underhållsterapi Dermovat försökas intermittent.

Vid mer uttalad fjällbildning i hårbottnen är det viktigt att först rengöra med salicylsyreinnehållande preparat och/eller schamponering för att möjliggöra god kontakt mellan steroiden och epidermis. Dermovat salva lämpar sig för torra och fjällande hudaffektioner, medan Dermovat kräm genom sin vattenblandbara krämbas är lämplig för vätskande hudåkommor.

Dermovat kutan lösning är avsedd för behandling av hudförändringar i hårbottnen men kan även användas på andra delar av kroppen. Dermovat lösning består av isopropylalkohol/vattenvehikel i vilken klobetasolpropionat är löst.

Vehikelns viskositet har avpassats så att lösningen får en jämn spridning. Efter det att lösningen torkat, kvarstår en osynlig, icke smetande film på hudytan.

Alla formuleringar
Atopiskt eksem
När kontroll av eksemet har uppnåtts bör behandling med klobetasol sättas ut och underhållsbehandling fortsätta med en mjukgörare. Återfall av tidigare dermatoser kan uppkomma om klobetasol sätts ut abrupt.

Barn
Försiktighet bör iakttas vid behandling med klobetasolpropionat hos barn för att försäkra att den mängd som appliceras är den minsta som ger behandlingseffekt (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Äldre
Minsta mängd bör användas under kortast möjlig behandlingstid för att uppnå önskat behandlingsresultat.

Nedsatt renal och leverfunktion
Minsta mängd bör användas under kortast möjlig behandlingstid för att uppnå önskat behandlingsresultat.

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner
Klobetasol bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare lokal överkänslighet för kortikosteroid er. Lokala överkänslighetsreaktioner såsom erytem, utslag, pruritus, urtikaria, lokalt brännande känsla och allergisk kontaktdermatit kan förekomma vid applikationsstället och kan likna symtomen som behandlas (se Biverkningar). Om någon hudreaktion skulle uppkomma måste behandlingen omedelbart avbrytas.

Osteonekros, allvarliga infektioner och systemisk immunsuppression
Fall av osteonekros, allvarliga infektioner (inklusive nekrotiserande fasciit) och systemisk immunsuppression (som ibland lett till reversibla Kaposis sarkom-lesioner) har rapporterats vid långvarig användning av klobetasolpropionat i högre doser än de rekommenderade (se avsnitt Dosering). I några fall använde patienterna andra potenta orala/topikala kortikosteroider eller immunsuppressiva substanser (t.ex. metotrexat, mykofenolatmofetil). Om behandling med lokala kortikosteroider är kliniskt motiverad efter 4 veckor, ska ett mindre potent kortikosteroidpreparat övervägas.

Manifestationer av hyperkortisolism (Cushings syndrom) och reversibel hypotalamus-hypofys-binjurebark (HPA)-axeln suppression
Manifestationer av hyperkortisolism (Cushings syndrom) och reversibel hypotalamus-hypofys-binjurebark (HPA)-axeln suppression, vilket leder till glukokortikosteroidbrist, kan förekomma hos vissa individer som en följd av ökad systemisk absorption av topikala steroider. Om något av ovanstående observeras sätts läkemedlet ut gradvis genom att minska frekvensen av antalet appliceringar eller genom att ersätta med en mindre potent kortikosteroid.
Ett abrupt utsättande av behandlingen kan resultera i glukokortikosteroidbrist (se Biverkningar).

Riskfaktorer för ökade systemiska effekter är:

- Potens och formulering av topikala steroider
- Exponeringstid
- Applicering på ett stort område
- Ocklusionsbehandling (t.ex. vid intertriginösa områden eller under ocklusionsförband)
- Ökad hydrering av hornlagret.
- Användning på områden med tunn hud såsom ansiktet
- Användning på skadad hud eller vid andra tillstånd då hudbarriären kan vara försvagad.

Förutsatt att ej mer än 50 g Dermovat används per vecka på vuxna, är *eventuell* binjurebarksuppression övergående med snabb normalisering efter korttidsbehandlingens slut. Om dermatosens utbredning är av den omfattningen att mer än 50 g åtgår per vecka, är patienten att betrakta som fall för specialist.

Synrubbningar
Synrubbningar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar, såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Barn
Dermovat lämpar sig normalt inte för behandling av dermatoser hos barn. Hos spädbarn och barn under 12 år ska långtidsbehandling med topikala kortikosteroider undvikas om möjligt då det är större risk för att binjurebarksuppression uppkommer. I jämförelse med vuxna, kan barn och spädbarn absorbera

proportionellt större mängder av topikala kortikosteroider och därmed vara mer känsliga för systemiska biverkningar.

Infektionsrisk vid ocklusionsbehandlingar
Ocklusionsbehandling bör undvikas vid infekterade eksem på grund av risken för bakteriella infektioner. När ocklusionsförband används ska huden rengöras innan ett nytt förband läggs.

Användning vid psoriasis
Topikala kortikosteroider bör användas med försiktighet då återkommande skov av psoriasis, toleransutveckling, risk för generaliserad pustulös psoriasis och utveckling av lokal eller systemisk toxicitet på grund av skadad barriärfunktion på huden har rapporterats. Noggrann övervakning av patienten är nödvändig om topikala kortikosteroider används vid psoriasis.

Samtidig infektion
Hudinfektioner kan maskeras, aktiveras eller förvärras. Lämplig antimikrobiell behandling ska användas vid behandling av inflammatoriska lesioner som har blivit infekterade. Spridning av infektion kräver utsättande av den topikala kortikosteroidbehandlingen och administrering av lämplig antimikrobiell behandling.

Kroniska bensår
Användning av topikala kortikosteroider för behandling av dermatit runt kroniska bensår kan vara förknippad med högre förekomst av lokala överkänslighetsreaktioner och en ökad risk för lokala infektioner.

Kräm och salva
Behandling av ansiktet
Behandling av ansiktet bör undvikas då detta område är mer mottagligt för atrofiska förändringar.
Om ansiktet ska behandlas ska behandlingen begränsas till några dagar.

Behandling av ögonlocken
Undvik kontakt med konjunktivan. Vid applicering på ögonlocken ska försiktighet iakttas så att inte läkemedlet kommer in i ögat då katarakt och glaukom kan uppkomma som ett resultat av upprepad exponering.

Axiller, ljumskar och andra intertriginösa områden samt ögonregionen bör ej behandlas annat än kortvarigt med starka glukokortikoider.

Kutan lösning
Lösningen innehåller alkohol och är därför lättantändlig.

Efter applicering av Dermovat bör händerna tvättas noggrant, såvida det inte är händerna som ska behandlas.

Paraffin
Dermovat 0,05%, salva och Dermovat 0,05%, kräm innehåller paraffin som är brandfarligt. Patienter bör därför instrueras att inte röka eller gå nära öppen eld p.g.a. risken för brännskador. Tyg (t.ex. kläder, sängkläder, förband) kan lättare antändas efter att ha varit i kontakt med Dermovat 0,05%, salva och Dermovat 0,05%, kräm. Att tvätta kläder och sängkläder kan reducera ackumulering av paraffin men inte ta bort det helt.

Hjälpämnen

Dermovat kräm innehåller 0,75 mg klorkresol per gram, som kan ge allergiska reaktioner och 84 mg cetostearylalkohol per gram, som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem).

Dermovat kräm innehåller 475 mg propylenglykol per gram.
Dermovat salva innehåller 50 mg propylenglykol per gram.
Propylenglykol kan ge hudirritation.

Interaktioner

Samadministrerade läkemedel som hämmar CYP3A4 (t.ex. ritonavir och itrakonazol) hämmar metabolismen av kortikosteroider vilket leder till ökad systemisk exponering.
Den kliniska relevansen beror på dosen och administreringssättet för kortikosteroiden och CYP3A4-hämmarens potens.

Graviditet

Reproduktionstoxikologiska effekter har visats i djurförsök med kortikosteroider. Topikal administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka missbildningar (se Prekliniska uppgifter). Relevansen för människa har inte klarlagts. Efter långtidsbehandling har hos människa konstaterats reducerad placenta- och födelsevikt. Dessutom föreligger vid långtidsbehandling risk för binjurebarksuppression hos det nyfödda barnet. Under graviditet bör därför med beaktande av ovanstående vid behandling av större kroppsytor under längre tid, i första hand lågpotenta steroider förskrivas.

Administrering av klobetasol under graviditet ska endast övervägas om den förväntade behandlingseffekten överväger risken för fostret. Minsta möjliga mängd ska användas under kortaste möjliga tid.

Amning

Användning av klobetasol vid amning ska endast övervägas om förväntad nytta för modern överväger riskerna för barnet.

Vid eventuell användning under amning ska klobetasol inte appliceras på brösten för att undvika att spädbarnet får i sig läkemedlet av misstag.

Trafik

Ej relevant.

Biverkningar

Biverkningarna nedan är klassificerade efter MedDRA organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som *mycket vanliga* (>1/10), *vanliga* (>1/100, <1/10), *mindre vanliga* (>1/1000, <1/100), *sällsynta* (>1/10000, <1/1000), *mycket sällsynta* (<1/10000) och *ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data*.

Mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Sällsynta och mycket sällsynta biverkning ar har hämtats från spontant rapporterade fall.

Data efter marknadsintroduktion

Infektioner och infestationer

Mycket sällsynta:	Opportunistiska infektioner.

Endokrina systemet	
Mycket sällsynta	Binjurebarkhämning Hypotalamus-hypofys-adrenal (HPA)-axel- suppression Cushingoida drag (t.ex. månansikte, central obesitas), försenad viktuppgång/tillväxthämning hos barn, osteoporos, hyperglykemi/glukosuri, hypertension, viktuppgång/obesitas, minskade endogena kortisolnivåer, alopeci, trikorrexi.
Ögon	
Mycket sällsynta	Katarakt, central serös korioretinopati, glaukom
Ingen känd frekvens	Dimsyn (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Lokala överkänslighetsreaktioner.
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Pruritus, lokal brännande känsla i huden/smärta i huden.
Mindre vanliga	Hudatrofi*, striae*. teleangiektasier*. Papulös rosacealiknande dermatit (ansiktshud). Kapillärskörhet (ekkymoser). Sensibilisering (klorkresol, konserveringsmedel i kräm).
Sällsynta	Sensibilisering (klobetasol).
Mycket sällsynta	Hypopigmentering*. Hyperpigmentering*. Hypertrikos. Exacerbationer av underliggande symtom. Hudförtunning*, rynkor i huden*, hudtorrhet*, allergisk kontaktdermatit/dermatit, pustulär psoriasis, erytem, utslag, urtikaria, akne.
Generella åkommor och åkommor vid applikationsstället	
Mycket sällsynta	Irritation/smärta vid applikationsstället.

*hudsymtom sekundära till lokala och/eller systemiska effekter av HPA-axel-suppression.

Trots att klobetasol har låg systemaktivitet är det möjligt att behandling av stora kroppsytor hos vissa patienter kan leda till tillräcklig systemabsorption för att förorsaka övergående binjurebarkhämning.

Ökad risk för systemeffekter och lokala biverkningar föreligger vid frekvent dosering, vid behandling av stora ytor eller under lång tid liksom vid behandling av intertriginösa områden eller med ocklusionsförband.

Överdosering

Akut överdosering med Dermovat är osannolik men i fall av kronisk överdosering eller missbruk kan tecken på hyperkortisolism förekomma. Ifall med överdosering skall klobetasol gradvis sättas ut genom att minska frekvensen på appliceringen eller genom att byta ut mot en mindre potent kortikosteroid på grund av risk för binjurebarkinsufficiens.

Farmakodynamik

Dermovat innehåller glukokortikoiden klobetasol-17-propionat, som har en mycket stark antiinflammatorisk, antipruritisk och mitoshämmande effekt. Risken för systemeffekt är dosberoende. Med doser upp till 50 g Dermovat per vecka påverkas kortisolnivån endast i ringa grad.

Farmakokinetik

-

Prekliniska uppgifter

I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar och intrauterin tillväxthämning). Efter långtidsbehandling har hos djur konstaterats reducerad placenta- och födelsevikt.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 g salva, 1 g kräm eller 1 ml kutan lösning innehåller 0,5 mg klobetasolpropionat .

Förteckning över hjälpämnen

Salva: propylenglykol, sorbitanseskvioleat, vitt vaselin (vitt paraffin).
Kräm: glycerolmonostearat, cetostearylalkohol, stearoylmakrogolglycerider,
syntetiskt bivax 6621 (som innehåller paraffin och karnaubavax), klorkresol (konserveringsmedel), natriumcitrat, citronsyramonohydrat, propylenglykol, renat vatten.
Kutan lösning: isopropylalkohol, karbomer, natriumhydroxid till pH 5, 5-5, 9, renat vatten.

Hjälpämnen med känd effekt

Dermovat kräm: propylenglykol 475 mg/g, klorkresol 0,75 mg/g och cetostearylalkohol 84 mg/g
Dermovat salva: propylenglykol 50 mg/g

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Klobetasolpropionat

Miljörisk: Användning av klobetasol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Klobetasol är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Klobetasol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.5*10^{-6}*A(100-R)$

PEC = 6.14×10^{-4} µg/L

Where:

A = 4.09 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 *10^{6}$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Scenedesmus subspicatus):
IC50 72 h (growth) > 4,200 µg/L (OECD 201) (Reference 4)
NOEC = 1,400 µg/L

Water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC50 48 h (immobility) > 1,400 µg/L (OECD 202) (Reference 3)
NOEC = 400 µg/L

Water flea:
Chronic toxicity
No data

Rainbow Trout (Oncorhyncus mykiss):
Acute toxicity
LC50 96 h (lethality) > 750 µg/L (OECD 203) (Reference 5)
NOEL = 750 µg/L
Chronic toxicity
No data

Other ecotoxicity data:
Microorganisms in activated sludge:
EC50 3 h (inhibition) > 100,000 µg/L @ 3 hrs (OECD 209) (Reference 6)
NOEC = 100 000 µg/L

PNEC = 750/1000 = 0.75 µg/L
PNEC (µg/L) = PNEC (µg/L) = lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor applied for three short-term EC50s. As EC50 are greater than values the lowest potential EC50 for fish (= 750 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = $6.14 \times 10^{-4}/0.75 = 8.19 \times 10^{-4}$, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of Clobetasol propionate has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:
No data

Inherent degradability:
< 5% primary(removal of parent) degradation in 14 days (OECD 302). (Reference 7)

Abiotic degradation

Hydrolysis:
No data

Photolysis:
No data

Justification of chosen degradation phrase:
Clobetasol propionate is not readily degradable or inherently biodegradable. The phrase “Clobetasol propionate is potentially persistent” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log Pow = 3.49 (TAD 3.02) (Reference 8)
Log Pow_{calc} = 3.1 (Reference 9)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

There are no human data regarding the distribution of corticosteroids to body organs following topical application. Nevertheless, once absorbed through the skin, topical corticosteroids are handled through metabolic pathways similar to systematically administered corticosteroids. They are metabolized primarily in the liver, and are then excreted by the kidneys. In addition, some corticosteroids and their metabolites are also excreted in the bile (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Clobetasol propionate does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.
All three properties, i.e. ‘P’, ‘B’ and ‘T’ are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1).
Clobetasol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Dow < 4.

Please, also see Safety data sheets on http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp

References:

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Clobex (clobetasol propionate) FDA label issued on 2005-11-01
3. Magor SE and Kent SJ. Clobetasol 17-Propionate: Acute Toxicity to Daphnia magna. Report No. BL7712/B. Brixham Environmental Laboratory Limited, June 2004.
4. Magor SE, Kent SJ and Young BE. Clobetasol 17-Propionate: Toxicity to Green Alga Selenastrun capricornutum. Report No. BL7713/B. Brixham Environmental Laboratory Limited, August 2004.
5. Magor SE and Kent SJ. Clobetasol 17-Propionate: Acute Toxicity to Rainbow Trout (Oncoryhynchus mykiss). Report No. BL7714/B. Brixham Environmental Laboratory Limited, June 2004.
6. Swarbrick RH and Smyth DV. Clobetasol 17-Propionate: Effect on the Respiration Rate of Activated Sludge. Report No. BL7715/B. Brixham Environmental Laboratory Limited, May 2004.
7. Magor SE, Kent SJ and Young BE. Clobetasol 17-Propionate: Determination of Inherent Biodegradability (Zahn-Wellens Test). Report No. BL7712/B. Brixham Environmental Laboratory Limited, August 2004.
8. MSDS ID 25278. Clobetasol propionate. GlaxoSmithKline plc, February 2011.
9. ACD /LogD. May 2012. Advanced Chemistry Development, Inc.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Kräm och salva: Förvaras vid högst 30^{o}C.

Kutan lösning: Förvaras vid högst 25^{o}C.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Salva
Kräm
Kutan lösning

Förpackningsinformation

Kräm 0,05 % (vit)
30 gram tub, 104:46, F, Övriga förskrivare: tandläkare
100 gram tub, 140:80, F, Övriga förskrivare: tandläkare
25 gram tub, *tillhandahålls ej*
Kutan lösning 0,5 mg/ml (genomskinlig, klar)
100 milliliter flaska, 149:51, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Salva 0,05 % (vit till halvgenomskinlig)
30 gram tub, 75:14, F, Övriga förskrivare: tandläkare
100 gram tub, 138:98, F, Övriga förskrivare: tandläkare
25 gram tub, *tillhandahålls ej*