

Betnovate N  
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.  
Creme  
1mg/g + 5mg/g

**LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Betnovate® N**  
valerato de betametasona + sulfato de neomicina

**APRESENTAÇÕES**

**Betnovate® N creme** contém 1mg/g de betametasona e 5mg/g de sulfato de neomicina e é apresentado em bisnagas de 30 g.

**USO DERMATOLÓGICO**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

**COMPOSIÇÃO**

Cada 1 g de **Betnovate® N creme** contém:

valerato de betametasona .....1,22 mg (equivalentes a 1,00 mg de betametasona)  
sulfato de neomicina .....5,00 mg (equivalentes a 4,31 mg de neomicina)  
excipientes\* ..... q.s.p. .... 1 g  
\* clorocresol, cetomacrogol, álcool cetosteárfilico, vaselina branca, parafina líquida, fosfato monossódico, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água purificada

**II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

**Betnovate® N creme** proporciona resposta satisfatória e rápida nas dermatoses inflamatórias onde há presença, suspeita ou probabilidade de ocorrer uma infecção bacteriana. Nestes casos já está estabelecido o emprego da corticoterapia tópica. Dentre as indicações do **Betnovate® N creme** incluem-se eczema, inclusive atópico, infantil e discoide; psoríase, exceto a psoríase em placa disseminada; neurodermatoses, incluindo líquen simples e líquen plano; dermatite seborreica; intertrigo anal e genital e dermatites de contato. O efeito anti-inflamatório do **Betnovate® N creme** é igualmente útil para controle de picadas de inseto e miliária rubra. (ver 4. Contraindicações antes de prescrever **Betnovate® N creme** como terapêutica coadjuvante na otite externa).

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

I) Pacientes sob tratamento de eczema infectados por *Staphylococcus aureus* observou-se eficácia bacteriológica em 86% dos casos com a combinação valerato de betametasona + sulfato de neomicina e em 89,6% com valerato de betametasona + ácido fusídico.<sup>1</sup>  
II) Entre pacientes com otite externa, a melhora do escore de sintomas ocorreu em 82,8% dos que utilizaram a combinação valerato de betametasona + sulfato de neomicina, em comparação aos tratados apenas com valerato de betametasona (47,8% de alteração no escore de sintomas).<sup>2</sup>  
III) Estudo clínico randomizado, duplo-cego, comparou a eficácia da combinação de ácido fusídico (2%) + betametasona (0,1%) creme com a combinação de neomicina (0,5%) + betametasona (0,1%) creme em um total de 65 pacientes com dermatoses inflamatórias infectadas (como dermatite atópica, dermatite de contato, líquen simples e outras) por um período de uma a duas semanas. Ambas as preparações foram igualmente efetivas, com resposta clínica satisfatória em 81% dos pacientes tratados com neomicina + betametasona creme. Os dois tratamentos reduziram a gravidade dos sinais e sintomas e mostraram a mesma eficácia para erradicar as bactérias patógenas.<sup>3</sup>  
IV) Outro estudo clínico randomizado, duplo-cego, comparou a eficácia da combinação de ácido fusídico (2%) + betametasona (0,1%) creme com a combinação de neomicina (0,5%) + betametasona (0,1%) creme em um total de 100 pacientes com diversos tipos de eczema infectado ou potencialmente infectado. Após duas semanas de tratamento, ambas as preparações foram igualmente efetivas, com melhora clínica das lesões em 95% dos pacientes na opinião do médico. Os dois tratamentos foram igualmente efetivos, do ponto de vista clínico e bacteriológico.<sup>4</sup>

1. MENDAY, AP. et al. Topical betamethasone/fusidic acid in eczema: efficacy against and emergence of resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Dermatological Treatment*, 11: 143-149, 2000.
2. ABELARDO, E. et al. A double blind randomized clinical trial of the treatment of otitis externa using topical steroids alone versus topical steroids-antibiotic therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266: 41-45, 2009.
3. JAVIER, PR. et al. Fusidic acid/betamethasone in infected dermatoses - a double-blind comparison with neomycin/betamethasone. *Br J Clin Pract*. 40(6): 235-8, 1986.
4. WILKINSON JD, LEIGH DA, MENDAY AP. Comparative efficacy of betamethasone and either fusidic acid or neomycin in infected or potentially infected eczema. *Curr Ther Res*, 38: 177, 1985.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades farmacodinâmicas**  
**Mecanismo de ação**

Os corticosteroides tópicos atuam como agentes anti-inflamatórios através de vários mecanismos para inibir as reações alérgicas de fase tardia, incluindo diminuição da densidade dos mastócitos, diminuição da quimiotaxia e da ativação dos eosinófilos, diminuição da produção de citocinas por linfócitos, monócitos, mastócitos e eosinófilos e inibindo o metabolismo do ácido araquidônico. A neomicina interfere na síntese de proteínas bacterianas através da ligação às subunidades ribossomais 30S.

#### **Efeitos farmacodinâmicos**

Corticosteroides tópicos apresentam propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas e vasoconstritoras.

A neomicina tem ação bactericida contra uma gama de bactérias Gram-negativas, mas não contra *Pseudomonas aeruginosa*. Possui atividade parcial contra bactérias Gram-positivas. É usada topicamente no tratamento de infecções de pele, ouvidos e olhos causadas por estafilococos sensíveis e outros organismos.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### **Absorção**

Corticosteroides tópicos podem ser absorvidos sistemicamente através da pele intacta e saudável. A extensão da absorção percutânea de corticosteroides tópicos é determinada por vários fatores, incluindo o veículo e a integridade da barreira epidérmica. Oclusão, inflamação e outras patologias de pele também podem aumentar a absorção percutânea.

Para avaliar a exposição sistêmica a corticosteroides tópicos é necessário utilizar parâmetros farmacodinâmicos, devido ao fato de os níveis circulantes estarem bem abaixo do nível de detecção.

Há relatos de absorção sistêmica da neomicina aplicada em feridas e peles inflamadas. Quando administrada oralmente, a neomicina é fracamente absorvida no trato gastrointestinal.

##### **Distribuição**

A neomicina absorvida é distribuída aos tecidos e concentra-se no córtex renal.

##### **Metabolismo**

Uma vez absorvido pela pele, os corticosteroides tópicos apresentam uma farmacocinética similar aos corticosteroides sistêmicos e são metabolizados primariamente pelo fígado.

##### **Eliminação**

Corticosteroides tópicos são eliminados pelos rins. Além disso, alguns corticosteroides e seus metabólitos também são excretados na bile. A neomicina absorvida é rapidamente eliminada pelos rins e apresenta meia-vida de 2 a 3 horas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Betnovate® N creme** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Devido ao conhecido potencial ototóxico e nefrotóxico do sulfato de neomicina, o uso de **Betnovate® N creme** em grandes quantidades ou em áreas extensas por períodos prolongados é contraindicado nas circunstâncias em que possa ocorrer absorção sistêmica.

As condições a seguir não devem ser tratadas com **Betnovate® N creme**: rosácea, acne vulgar, dermatite perioral, prurido sem inflamação, prurido perianal e genital, infecções cutâneas primárias causadas por vírus, lesões primárias de pele causadas por infecções bacterianas ou fúngicas, infecções primárias ou secundárias causadas por leveduras, infecções secundárias causadas por *Pseudomonas sp.* ou *Proteus sp.* A combinação também não deve ser usada para tratamento de otite externa em caso de perfuração do tímpano, devido ao risco de ototoxicidade.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Hipersensibilidade**

**Betnovate® N creme** deve ser usado com precaução em pacientes com história de hipersensibilidade local à betametasona, à neomicina ou a qualquer excipiente da formulação. As reações de hipersensibilidade local (ver 9.Reações Adversas) podem assemelhar-se aos sintomas da doença em tratamento.

##### **Colite pseudomembranosa**

Foram reportados casos de colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, cuja gravidade pode variar de leve à fatal. Entretanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que desenvolverem diarreia durante ou após o uso de antibióticos, apesar de ser menos provável isto ocorrer com o uso tópico de **Betnovate® N creme**. Em caso de diarreia prolongada ou significativa ou o paciente apresentar cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e o paciente deve ser posteriormente examinado.

##### **Supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)**

Manifestações de hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) e supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), levando à insuficiência glicocorticosteroide, podem ocorrer em alguns indivíduos como resultado do aumento da absorção sistêmica de corticosteroides tópicos.

Se qualquer uma das manifestações acima forem observadas, interrompa o uso da droga gradualmente, reduzindo a frequência de aplicação, ou substituindo por um corticosteroide menos potente. A interrupção abrupta do tratamento pode resultar em insuficiência glicocorticosteroide (ver 9.Reações Adversas).

Os fatores de risco de aumento dos efeitos sistêmicos são:

- Potência e formulação do corticosteroide tópico;

- Duração da exposição;
- Aplicação em uma área de grande extensão;
- Uso em áreas oclusivas da pele (por exemplo, em áreas intertriginosas ou sob curativos oclusivos; em recém-nascidos a fralda pode atuar como curativo oclusivo);
- Aumento da hidratação do estrato córneo;
- Uso em áreas de pele fina, como a face;
- Uso sobre a pele lesada ou em condições nas quais a barreira da pele esteja comprometida.

#### **Uso em crianças**

Em comparação com os adultos, crianças e bebês podem absorver quantidades proporcionalmente maiores de corticosteroides tópicos e, assim, mostram-se mais suscetíveis aos efeitos colaterais sistêmicos. Isso se deve ao fato de as crianças terem a barreira da pele ainda imatura e a área de superfície corporal maior em relação ao peso, em comparação aos adultos.

Em crianças com menos de 12 anos de idade, o tratamento prolongado com corticosteroide tópico deve ser evitado quando possível, já que uma supressão adrenal pode ocorrer.

#### **Uso no tratamento da psoríase**

Os corticosteroides tópicos devem ser usados com cautela no tratamento da psoríase, pois foram reportados alguns casos de recidivas rebotes, desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustulosa generalizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistêmica devido à deficiência na função de barreira da pele (ver 9.Reações Adversas). Se usado na psoríase, recomenda-se a supervisão cuidadosa do paciente.

#### **Diluição**

Não se deve diluir produtos que contêm agentes antimicrobianos.

#### **Sensibilização por contato**

A aplicação repetida ou em áreas extensas de **Betnovate® N creme** pode aumentar o risco de sensibilização por contato.

#### **Ototoxicidade e nefrotoxicidade**

Após absorção sistêmica significativa, aminoglicosídeos como a neomicina podem causar ototoxicidade irreversível. Além disso, a neomicina também tem potencial nefrotóxico.

#### **Insuficiência renal**

Na insuficiência renal, o *clearance* plasmático da neomicina é reduzido (ver 8.Posologia e Modo de Usar).

#### **Aplicação na face**

Aplicações prolongadas na face não são desejáveis, visto que é uma área mais suscetível a alterações atróficas.

#### **Aplicação nas pálpebras**

Se aplicado nas pálpebras deve-se ter cuidado para que o produto não entre em contato com os olhos, pois a exposição repetida poderá resultar em catarata e glaucoma.

#### **Infecção**

A disseminação da infecção pode ocorrer devido ao “efeito mascarador” do esteroide.

Qualquer disseminação da infecção requer a interrupção da corticoterapia tópica e a administração da terapia antimicrobiana sistêmica adequada.

#### **Risco de infecção em caso de oclusão**

A infecção bacteriana é estimulada pelas condições quentes e úmidas do interior das dobras de pele ou resultantes de curativos oclusivos. Nos tratamentos oclusivos, a pele deve ser adequadamente limpa antes da aplicação de novo curativo, a fim de evitar infecção bacteriana induzida pela oclusão.

#### **Úlceras crônicas nas pernas**

Os corticosteroides tópicos são por vezes utilizados para tratar a dermatite em torno de úlceras crônicas nas pernas. No entanto, tal uso pode estar associado a maior ocorrência de reações de hipersensibilidade local e a aumento do risco de infecção local.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não há estudos sobre o efeito de valerato de betametasona + sulfato de neomicina sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Não se espera que **Betnovate® N creme** tenha efeito prejudicial sobre essas atividades, considerando-se o perfil de reações adversas desse medicamento no uso tópico.

#### **Gravidez e lactação**

##### **Fertilidade**

Não há dados em seres humanos para avaliar o efeito de **Betnovate® N creme** na fertilidade.

##### **Gravidez**

Há dados limitados sobre o uso de valerato de betametasona + sulfato de neomicina em mulheres grávidas.

A administração tópica de corticosteroides em animais prenhes pode causar anormalidades ao desenvolvimento do feto. A relevância deste achado para os seres humanos não foi estabelecida. Entretanto, a neomicina presente no sangue materno pode atravessar a placenta e aumentar o risco teórico de toxicidade fetal. Assim, o uso de **Betnovate® N creme** não é recomendado na gravidez.

Não foram realizados estudos clínicos com **Betnovate® N creme**. O valerato de betametasona e sulfato de neomicina foram avaliados individualmente em testes de toxicidade em animais e as informações seguintes refletem informações disponíveis dos componentes individuais.

Administração subcutânea de valerato de betametasona em ratos ou camundongos com doses  $\geq 0,1$  mg/kg/dia ou em coelhos com doses  $\geq 12$  mcg/kg/dia durante a prenhez produziu anormalidades fetais, incluindo fenda palatina.

#### **Lactação**

O uso seguro de valerato de betametasona + sulfato de neomicina durante a lactação não foi estabelecido.

Não se sabe se a administração tópica de corticosteroides pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite materno. Assim, não se recomenda o uso do **Betnovate® N creme** durante a lactação.

#### **Categoria D de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A coadministração de medicamentos que podem inibir o citocromo CYP3A4 (p. ex. ritonavir e itraconazol) demonstrou a capacidade de inibir o metabolismo dos corticosteroides, levando ao aumento da exposição sistêmica. A relevância clínica dessa coadministração depende da dose e da via de administração do corticosteroide e da potência do inibidor do citocromo CYP3A4.

Após absorção sistêmica significativa, o sulfato de neomicina pode intensificar e prolongar os efeitos depressores respiratórios dos agentes bloqueadores neuromusculares.

Deve-se considerar a possibilidade de toxicidade cumulativa quando o sulfato de neomicina é aplicado topicamente em combinação com a terapia sistêmica com aminoglicosídeo.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

#### **Cuidados de armazenamento**

O produto deve ser mantido em sua embalagem original e armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Após a aplicação, a bisnaga deve permanecer bem fechada para que se preserve a estabilidade do produto.

O prazo de validade de **Betnovate® N creme** é de 24 meses, a contar da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Aspectos físicos/características organolépticas**

**Betnovate® N creme** é um creme branco e suave.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Adultos**

As preparações de **Betnovate® N creme** devem ser aplicadas suavemente, em pequenas quantidades, sobre a área afetada, duas ou três vezes ao dia, até que haja melhora. A partir de então bastará, de um modo geral, uma aplicação ao dia ou em dias alternados.

Nas lesões mais resistentes, como no caso das placas espessas de psoríase nos cotovelos e joelhos, o efeito de **Betnovate® N creme** pode ser aumentado, se necessário, pelo tratamento oclusivo da área com filme de polietileno.

A oclusão somente à noite é usualmente adequada para obtenção de uma resposta satisfatória em muitas lesões. Depois disso, a melhora pode ser mantida pela aplicação regular sem oclusão.

O tratamento não deve ser continuado por mais de 7 dias sem supervisão médica.

Se as condições piorarem ou não melhorarem dentro de 7 (sete) dias, o tratamento e o diagnóstico devem ser reavaliados.

#### **Crianças com dois ou mais anos de idade**

**Betnovate® N creme** é adequado para uso em crianças maiores de 2 anos de idade na mesma dose dos adultos. Existe a possibilidade de um aumento na absorção do produto em crianças menores de 2 anos e em neonatos. Desta forma, este produto é contraindicado para esses pacientes (ver 4. Contraindicações).

As crianças são mais propensas a desenvolver efeitos colaterais, locais ou sistêmicos, de corticosteroides tópicos e, em geral, necessitam de períodos mais curtos de tratamento e medicamentos menos potentes do que os adultos.

Devem ser tomados cuidados quando usado **Betnovate® N creme** para garantir que a quantidade aplicada seja a mínima necessária para fornecer um benefício terapêutico.

#### **Pacientes Idosos**

**Betnovate® N creme** é adequado para uso em idosos. Devem ser tomados cuidados nos casos onde exista disfunção renal e possibilidade significativa de absorção sistêmica do sulfato de neomicina. Uma quantidade mínima deve ser usada pelo menor período de tempo possível para alcançar o benefício clínico desejado.

#### **Insuficiência renal**

A dosagem deve ser reduzida em pacientes com a função renal diminuída (ver 5. Advertências e Precauções).

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

#### **Estudos clínicos e dados pós-comercialização**

As reações adversas, listadas adiante, são classificadas, de acordo com sua frequência, como:

Reação muito comum (>1/10)

Reação comum (>1/100 e <1/10)

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100)

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)

Reação muito rara (<1/10.000)

#### **Reações adversas comuns (> 1/100 e < 1/10):**

- Prurido, ardor/dor local na pele

#### **Reações adversas muito raras (< 1/10.000):**

- Infecções oportunistas, hipersensibilidade local, supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): Características da Síndrome de Cushing (p. ex. “cara de lua cheia”, obesidade central), ganho de peso retardado/atraso de crescimento em crianças, osteoporose, glaucoma, hiperglicemia/glicosúria, catarata, hipertensão, aumento de peso/obesidade, diminuição do nível de cortisol endógeno
- Dermatite alérgica de contato/dermatite, eritema, erupção cutânea, urticária, psoríase pustulosa, afinamento da pele\*/atrofia cutânea\*, enrugamento da pele\*, ressecamento da pele\*, estrias\*, telangiectasias\*, alterações da pigmentação\*, hipertricose, exacerbação dos sintomas subjacentes, alopecia\* e tricorrexe\*
- Irritação ou dor no local da aplicação

\* Características cutâneas da supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).

**Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSAGEM**

#### **Sintomas e Sinais**

**Betnovate® N creme** aplicado topicamente pode ser absorvido em quantidade suficiente para produzir efeitos sistêmicos. A superdosagem aguda é muito improvável de ocorrer, entretanto, no caso de superdosagem crônica ou uso inadequado, o hipercortisolismo pode ocorrer (ver 9. Reações Adversas).

#### **Tratamento**

Em caso de overdose ou de uso inadequado de corticosteroides tópicos, deve ser retirado gradualmente pela redução da frequência de aplicações ou pela substituição por um corticosteroide menos potente, devido ao risco de insuficiência adrenal.

Também se deve considerar a possibilidade de absorção sistêmica significativa do sulfato de neomicina (ver 5. Advertências e Precauções). Nesses casos, é necessário descontinuar o uso do produto e monitorar o estado geral, a capacidade auditiva e as funções renais e neuromusculares do paciente.

Também se deve determinar os níveis sanguíneos de sulfato de neomicina, que se necessário podem ser reduzidos através de hemodiálise.

Cuidados adicionais devem ser considerados conforme o estado clínico.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

M.S: 1.0107.0216

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Registrado e fabricado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ



---

CNPJ: 33.247.743/0001-10  
Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Betnovate N\_crem\_GDS10\_IPI03\_L0459



Betnovate N  
GlaxoSmithKline Brasil Ltda.  
Pomada  
1mg/g + 5mg/g



**LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**

## **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Betnovate® N**  
valerato de betametasona + sulfato de neomicina

### **APRESENTAÇÕES**

**Betnovate® N pomada** contém 1mg/g de betametasona e 5mg/g de sulfato de neomicina e é apresentado em bisnagas de 30 g.

**USO DERMATOLÓGICO**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada 1 g de **Betnovate® N pomada** contém:  
valerato de betametasona.....1,22 mg (equivalentes a 1,00 mg de betametasona)  
sulfato de neomicina .....5,00 mg (equivalentes a 4,31 mg de neomicina)  
excipientes\* ..... q.s.p. ....1 g  
\* vaselina, parafina líquida

## **II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**Betnovate® N pomada** proporciona resposta satisfatória e rápida nas dermatoses inflamatórias onde há presença, suspeita ou probabilidade de ocorrer uma infecção bacteriana. Nestes casos já está estabelecido o emprego da corticoterapia tópica. Dentre as indicações do **Betnovate® N pomada** incluem-se eczema, inclusive atópico, infantil e discoide; psoríase, exceto a psoríase em placa disseminada; neurodermatoses, incluindo líquen simples e líquen plano; dermatite seborreica; intertrigo anal e genital e dermatites de contato. O efeito anti-inflamatório do **Betnovate® N pomada** é igualmente útil para controle de picadas de inseto e miliária rubra. (ver 4. Contraindicações antes de prescrever **Betnovate® N pomada** como terapêutica coadjuvante na otite externa).

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

I) Pacientes sob tratamento de eczema infectados por *Staphylococcus aureus* observou-se eficácia bacteriológica em 86% dos casos com a combinação valerato de betametasona + sulfato de neomicina e em 89,6% com valerato de betametasona + ácido fusídico.<sup>1</sup>  
II) Entre pacientes com otite externa, a melhora do escore de sintomas ocorreu em 82,8% dos que utilizaram a combinação valerato de betametasona + sulfato de neomicina, em comparação aos tratados apenas com valerato de betametasona (47,8% de alteração no escore de sintomas).<sup>2</sup>

1. MENDAY, AP. et al. Topical betamethasone/fusidic acid in eczema: efficacy against and emergence of resistance in *Staphylococcus aureus*. Journal of Dermatological Treatment, 11: 143-149, 2000.
2. ABELARDO, E. et al. A double blind randomized clinical trial of the treatment of otitis externa using topical steroids alone versus topical steroids-antibiotic therapy. Eur Arch Otorhinolaryngol, 266: 41-45, 2009.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas** **Mecanismo de ação**

Os corticosteroides tópicos atuam como agentes anti-inflamatórios através de vários mecanismos para inibir as reações alérgicas de fase tardia, incluindo diminuição da densidade dos mastócitos, diminuição da quimiotaxia e da ativação dos eosinófilos, diminuição da produção de citocinas por linfócitos, monócitos, mastócitos e eosinófilos e inibindo o metabolismo do ácido araquidônico. A neomicina interfere na síntese de proteínas bacterianas através da ligação às subunidades ribossomais 30S.

#### **Efeitos farmacodinâmicos**

Corticosteroides tópicos apresentam propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas e vasoconstritoras. A neomicina tem ação bactericida contra uma gama de bactérias Gram-negativas, mas não contra *Pseudomonas aeruginosa*. Possui atividade parcial contra bactérias Gram-positivas. É usada topicamente no tratamento de infecções de pele, ouvidos e olhos causadas por estafilococos sensíveis e outros organismos.

#### **Propriedades farmacocinéticas** **Absorção**

Corticosteroides tópicos podem ser absorvidos sistemicamente através da pele intacta e saudável. A extensão da absorção percutânea de corticosteroides tópicos é determinada por vários fatores, incluindo o veículo e a integridade da barreira epidérmica. Oclusão, inflamação e outras patologias de pele também podem aumentar a absorção percutânea.

Para avaliar a exposição sistêmica a corticosteroides tópicos é necessário utilizar parâmetros farmacodinâmicos, devido ao fato de os níveis circulantes estarem bem abaixo do nível de detecção.

Há relatos de absorção sistêmica da neomicina aplicada em feridas e peles inflamadas. Quando administrada oralmente, a neomicina é fracamente absorvida no trato gastrointestinal.

#### **Distribuição**

A neomicina absorvida é distribuída aos tecidos e concentra-se no córtex renal.

#### **Metabolismo**

Uma vez absorvido pela pele, os corticosteroides tópicos apresentam uma farmacocinética similar aos corticosteroides sistêmicos e são metabolizados primariamente pelo fígado.

#### **Eliminação**

Corticosteroides tópicos são eliminados pelos rins. Além disso, alguns corticosteroides e seus metabólitos também são excretados na bile. A neomicina absorvida é rapidamente eliminada pelos rins e apresenta meia-vida de 2 a 3 horas.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Betnovate® N pomada** é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Devido ao conhecido potencial ototóxico e nefrotóxico do sulfato de neomicina, o uso de **Betnovate® N pomada** em grandes quantidades ou em áreas extensas por períodos prolongados é contraindicado nas circunstâncias em que possa ocorrer absorção sistêmica.

As condições a seguir não devem ser tratadas com **Betnovate® N pomada**: rosácea, acne vulgar, dermatite perioral, prurido sem inflamação, prurido perianal e genital, infecções cutâneas primárias causadas por vírus, lesões primárias de pele causadas por infecções bacterianas ou fúngicas, infecções primárias ou secundárias causadas por leveduras, infecções secundárias causadas por *Pseudomonas sp.* ou *Proteus sp.* A combinação também não deve ser usada para tratamento de otite externa em caso de perfuração do tímpano, devido ao risco de ototoxicidade.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Hipersensibilidade**

**Betnovate® N pomada** deve ser usado com precaução em pacientes com história de hipersensibilidade local à betametasona, à neomicina ou a qualquer excipiente da formulação. As reações de hipersensibilidade local (ver 9.Reações Adversas) podem assemelhar-se aos sintomas da doença em tratamento.

#### **Colite pseudomembranosa**

Foram reportados casos de colite pseudomembranosa com o uso de antibióticos, cuja gravidade pode variar de leve à fatal. Entretanto, é importante considerar este diagnóstico em pacientes que desenvolverem diarreia durante ou após o uso de antibióticos, apesar de ser menos provável isto ocorrer com o uso tópico de **Betnovate® N pomada**. Em caso de diarreia prolongada ou significativa ou o paciente apresentar cólicas abdominais, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente e o paciente deve ser posteriormente examinado.

#### **Supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)**

Manifestações de hiper cortisolismo (Síndrome de Cushing) e supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), levando à insuficiência glicocorticosteroide, podem ocorrer em alguns indivíduos como resultado do aumento da absorção sistêmica de corticosteroides tópicos.

Se qualquer uma das manifestações acima forem observadas, interrompa o uso da droga gradualmente, reduzindo a frequência de aplicação, ou substituindo por um corticosteroide menos potente. A interrupção abrupta do tratamento pode resultar em insuficiência glicocorticosteroide (ver 9.Reações Adversas).

Os fatores de risco de aumento dos efeitos sistêmicos são:

- Potência e formulação do corticosteroide tópico;
- Duração da exposição;
- Aplicação em uma área de grande extensão;
- Uso em áreas oclusivas da pele (por exemplo, em áreas intertriginosas ou sob curativos oclusivos; em recém-nascidos a fralda pode atuar como curativo oclusivo);
- Aumento da hidratação do estrato córneo;
- Uso em áreas de pele fina, como a face;
- Uso sobre a pele lesada ou em condições nas quais a barreira da pele esteja comprometida.

#### **Uso em crianças**

Em comparação com os adultos, crianças e bebês podem absorver quantidades proporcionalmente maiores de corticosteroides tópicos e, assim, mostram-se mais suscetíveis aos efeitos colaterais sistêmicos. Isso se deve ao fato de as crianças terem a barreira da pele ainda imatura e a área de superfície corporal maior em relação ao peso, em comparação aos adultos.

Em crianças com menos de 12 anos de idade, o tratamento prolongado com corticosteroide tópico deve ser evitado quando possível, já

que uma supressão adrenal pode ocorrer.

#### **Uso no tratamento da psoríase**

Os corticosteroides tópicos devem ser usados com cautela no tratamento da psoríase, pois foram reportados alguns casos de recidivas rebotes, desenvolvimento de tolerância, risco de psoríase pustulosa generalizada e desenvolvimento de toxicidade local ou sistêmica devido à deficiência na função de barreira da pele (ver 9.Reações Adversas). Se usado na psoríase, recomenda-se a supervisão cuidadosa do paciente.

#### **Diluição**

Não se deve diluir produtos que contêm agentes antimicrobianos.

#### **Sensibilização por contato**

A aplicação repetida ou em áreas extensas de **Betnovate® N pomada** pode aumentar o risco de sensibilização por contato.

#### **Ototoxicidade e nefrotoxicidade**

Após absorção sistêmica significativa, aminoglicosídeos como a neomicina podem causar ototoxicidade irreversível. Além disso, a neomicina também tem potencial nefrotóxico.

#### **Insuficiência renal**

Na insuficiência renal, o *clearance* plasmático da neomicina é reduzido (ver 8.Posologia e Modo de Usar).

#### **Aplicação na face**

Aplicações prolongadas na face não são desejáveis, visto que é uma área mais suscetível a alterações atróficas.

#### **Aplicação nas pálpebras**

Se aplicado nas pálpebras deve-se ter cuidado para que o produto não entre em contato com os olhos, pois a exposição repetida poderá resultar em catarata e glaucoma.

#### **Infecção**

A disseminação da infecção pode ocorrer devido ao “efeito mascarador” do esteroide.

Qualquer disseminação da infecção requer a interrupção da corticoterapia tópica e a administração da terapia antimicrobiana sistêmica adequada.

#### **Risco de infecção em caso de oclusão**

A infecção bacteriana é estimulada pelas condições quentes e úmidas do interior das dobras de pele ou resultantes de curativos oclusivos. Nos tratamentos oclusivos, a pele deve ser adequadamente limpa antes da aplicação de novo curativo, a fim de evitar infecção bacteriana induzida pela oclusão.

#### **Úlceras crônicas nas pernas**

Os corticosteroides tópicos são por vezes utilizados para tratar a dermatite em torno de úlceras crônicas nas pernas. No entanto, tal uso pode estar associado a maior ocorrência de reações de hipersensibilidade local e a aumento do risco de infecção local.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não há estudos sobre o efeito de valerato de betametasona + sulfato de neomicina sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Não se espera que **Betnovate® N pomada** tenha efeito prejudicial sobre essas atividades, considerando-se o perfil de reações adversas desse medicamento no uso tópico.

#### **Gravidez e lactação**

##### **Fertilidade**

Não há dados em seres humanos para avaliar o efeito de **Betnovate® N pomada** na fertilidade.

##### **Gravidez**

Há dados limitados sobre o uso de valerato de betametasona + sulfato de neomicina em mulheres grávidas.

A administração tópica de corticosteroides em animais prenhes pode causar anormalidades ao desenvolvimento do feto. A relevância deste achado para os seres humanos não foi estabelecida. Entretanto, a neomicina presente no sangue materno pode atravessar a placenta e aumentar o risco teórico de toxicidade fetal. Assim, o uso de **Betnovate® N pomada** não é recomendado na gravidez.

Não foram realizados estudos clínicos com **Betnovate® N pomada**. O valerato de betametasona e sulfato de neomicina foram avaliados individualmente em testes de toxicidade em animais e as informações seguintes refletem informações disponíveis dos componentes individuais.

Administração subcutânea de valerato de betametasona em ratos ou camundongos com doses  $\geq 0,1$  mg/kg/dia ou em coelhos com doses  $\geq 12$  mcg/kg/dia durante a prenhez produziu anormalidades fetais, incluindo fenda palatina.

##### **Lactação**

O uso seguro de valerato de betametasona + sulfato de neomicina durante a lactação não foi estabelecido.

Não se sabe se a administração tópica de corticosteroides pode resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite materno. Assim, não se recomenda o uso do **Betnovate® N pomada** durante a lactação.

#### **Categoria D de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

A coadministração de medicamentos que podem inibir o citocromo CYP3A4 (p. ex. ritonavir e itraconazol) demonstrou a capacidade de inibir o metabolismo dos corticosteroides, levando ao aumento da exposição sistêmica. A relevância clínica dessa coadministração depende da dose e da via de administração do corticosteroide e da potência do inibidor do citocromo CYP3A4.

Após absorção sistêmica significativa, o sulfato de neomicina pode intensificar e prolongar os efeitos depressores respiratórios dos agentes bloqueadores neuromusculares.

Deve-se considerar a possibilidade de toxicidade cumulativa quando o sulfato de neomicina é aplicado topicamente em combinação com a terapia sistêmica com aminoglicosídeo.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

#### **Cuidados de armazenamento**

O produto deve ser mantido em sua embalagem original e armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Após a aplicação, a bisnaga deve permanecer bem fechada para que se preserve a estabilidade do produto.

O prazo de validade de **Betnovate® N pomada** é de 36 meses, a contar da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto.

**Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Aspectos físicos/características organolépticas**

**Betnovate® N pomada** é uma pomada translúcida, amarelada e suave.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Adultos**

As preparações de **Betnovate® N pomada** devem ser aplicadas suavemente, em pequenas quantidades, sobre a área afetada, duas ou três vezes ao dia, até que haja melhora. A partir de então bastará, de um modo geral, uma aplicação ao dia ou em dias alternados.

Nas lesões mais resistentes, como no caso das placas espessas de psoríase nos cotovelos e joelhos, o efeito de **Betnovate® N pomada** pode ser aumentado, se necessário, pelo tratamento oclusivo da área com filme de polietileno.

A oclusão somente à noite é usualmente adequada para obtenção de uma resposta satisfatória em muitas lesões. Depois disso, a melhora pode ser mantida pela aplicação regular sem oclusão.

O tratamento não deve ser continuado por mais de 7 dias sem supervisão médica.

Se as condições piorarem ou não melhorarem dentro de 7 (sete) dias, o tratamento e o diagnóstico devem ser reavaliados.

#### **Crianças com dois ou mais anos de idade**

**Betnovate® N pomada** é adequado para uso em crianças maiores de 2 anos de idade na mesma dose dos adultos. Existe a possibilidade de um aumento na absorção do produto em crianças menores de 2 anos e em neonatos. Desta forma, este produto é contraindicado para esses pacientes (ver 4. Contraindicações).

As crianças são mais propensas a desenvolver efeitos colaterais, locais ou sistêmicos, de corticosteroides tópicos e, em geral, necessitam de períodos mais curtos de tratamento e medicamentos menos potentes do que os adultos.

Devem ser tomados cuidados quando usado **Betnovate® N pomada** para garantir que a quantidade aplicada seja a mínima necessária para fornecer um benefício terapêutico.

#### **Pacientes Idosos**

**Betnovate® N pomada** é adequado para uso em idosos. Devem ser tomados cuidados nos casos onde exista disfunção renal e possibilidade significativa de absorção sistêmica do sulfato de neomicina. Uma quantidade mínima deve ser usada pelo menor período de tempo possível para alcançar o benefício clínico desejado.

#### **Insuficiência renal**

A dosagem deve ser reduzida em pacientes com a função renal diminuída (ver 5. Advertências e Precauções).

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Estudos clínicos e dados pós-comercialização

As reações adversas, listadas adiante, são classificadas, de acordo com sua frequência, como:

Reação muito comum (>1/10)

Reação comum (>1/100 e <1/10)

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100)

Reação rara (>1/10.000 e <1/1.000)

Reação muito rara (<1/10.000)

### Reações adversas comuns (> 1/100 e < 1/10):

- Prurido, ardor/dor local na pele

### Reações adversas muito raras (< 1/10.000):

- Infecções oportunistas, hipersensibilidade local, supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): Características da Síndrome de Cushing (p. ex. “cara de lua cheia”, obesidade central), ganho de peso retardado/atraso de crescimento em crianças, osteoporose, glaucoma, hiperglicemia/glicosúria, catarata, hipertensão, aumento de peso/obesidade, diminuição do nível de cortisol endógeno
- Dermatite alérgica de contato/dermatite, eritema, erupção cutânea, urticária, psoríase pustulosa, afinamento da pele\*/atrofia cutânea\*, enrugamento da pele\*, ressecamento da pele\*, estrias\*, telangiectasias\*, alterações da pigmentação\*, hipertricose, exacerbação dos sintomas subjacentes, alopecia\* e tricorrexe\*.
- Irritação ou dor no local da aplicação

\* Características cutâneas da supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).

**Em caso de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSAGEM

### Sintomas e Sinais

**Betnovate® N pomada** aplicado topicamente pode ser absorvido em quantidade suficiente para produzir efeitos sistêmicos. A superdosagem aguda é muito improvável de ocorrer, entretanto, no caso de superdosagem crônica ou uso inadequado, o hipercortisolismo pode ocorrer (ver 9.Reações Adversas).

### Tratamento

Em caso de overdose ou de uso inadequado de corticosteroides tópicos, deve ser retirado gradualmente pela redução da frequência de aplicações ou pela substituição por um corticosteroide menos potente, devido ao risco de insuficiência adrenal.

Também se deve considerar a possibilidade de absorção sistêmica significativa do sulfato de neomicina (ver 5.Advertências e Precauções). Nesses casos, é necessário descontinuar o uso do produto e monitorar o estado geral, a capacidade auditiva e as funções renais e neuromusculares do paciente.

Também se deve determinar os níveis sanguíneos de sulfato de neomicina, que se necessário podem ser reduzidos através de hemodiálise.

Cuidados adicionais devem ser considerados conforme o estado clínico.

**Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.**

## III – DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0216

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Registrado e fabricado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Betnovate N\_pom\_GDS10\_IPI03\_L0460



### Histórico de Alteração de Bula

| Dados da Submissão Eletrônica |               |  | Dados da petição/notificação que altera a bula |               |  |                   | Dados das alterações de bulas  |                |   |
|-------------------------------|---------------|--|--|---------------|--|-------------------|--|----------------|---|
| Data do Expediente            | Nº Expediente | Assunto  | Data do Expediente                             | Nº Expediente | Assunto  | Data da Aprovação | Itens de bula  | Versões VP/VPS | Apresentações Relacionadas  |
| 28/10/2013                    | 0903873136    | 10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 28/10/2013                                     | 0903873136    | 10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 28/10/2013        | Dizeres legais –<br>Farmacêutico Responsável<br>- Adequação à RDC Nº47/09<br>- Advertências e Precauções<br>- O que devo saber antes de usar esse medicamento? | VP e VPS       | 1 mg/g + 5 mg/g crem ct bg al x 30 g<br><br>1 mg/g + 5 mg/g pom ct bg al x 30 g |
| 07/11/2013                    | 0939214139    | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/11/2013                                     | 0939214139    | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/11/2013        | - Identificação do Medicamento<br><br>- Dizeres legais   | VP e VPS       | 1 mg/g + 5 mg/g crem ct bg al x 30 g<br><br>1 mg/g + 5 mg/g pom ct bg al x 30 g |
| 14/10/2014                    | Não se aplica | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 29/07/2013                                     | 0619000136    | 1472 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração nos cuidados de conservação                  | 15/09/2014        | - Onde, Como e por Quanto Tempo posso guardar este Medicamento?<br><br>- Cuidados de armazenamento do medicamento  | VP e VPS       | 1 mg/g + 5 mg/g crem ct bg al x 30 g<br><br>1 mg/g + 5 mg/g pom ct bg al x 30 g |
|                               |               |  | 23/12/2013                                     | 0007054148    | 1449 - MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País         | 22/09/2014        | - Indicações   | VPS            |   |
| 04/12/2014                    | Não se aplica | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/12/2014                                     | Não se aplica | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/12/2014        | - Identificação do Medicamento (Composição)  | VP e VPS       | 1 mg/g + 5 mg/g crem ct bg al x 30 g<br><br>1 mg/g + 5 mg/g pom ct bg al x 30 g |