



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 betametasona1,22 mg (equivalentes a 1,00 mg de betametasona)

sulfato de neomicina5,00 mg (equivalentes a 4,31 mg de neomicina)

excipientes* q.s.p. 1 g

* clorocresol, cetomacrogol, álcool cetosteárilico, 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) Estudo retrospectivo com 364 pacientes sob tratamento de eczemas infectados por *Staphylococcus aureus* observou-se eficácia bacteriológica em 86% dos casos com a combinação valerato de betametasona + sulfato de neomicina creme e em 89,6% com valerato de betametasona + ácido fusídico creme. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à eficácia bacteriológica entre os dois tratamentos ($p=0,74$).¹

II) Em um estudo clínico randomizado e duplo-cego, 12 pacientes do sexo masculino e 10 pacientes do sexo feminino e com idade entre 27-78 anos, utilizaram valerato de betametasona (0,1%) e 10 pacientes do sexo masculino e 11 do sexo feminino e com idade entre 19-91 anos, utilizaram valerato de betametasona (0,1%) + sulfato de neomicina (0,5%) para o tratamento da otite externa. A melhora do escore de sintomas dos pacientes com otite externa 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).²

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 de contato, eczema numular, dermatite seborreica, dermatite atópica, picada de inseto, líquen simples, neurodermatoses, prurido mitis e intertrigo) por um período de uma a duas semanas. 32 pacientes, sendo 14 indivíduos do sexo masculino e 18 do sexo feminino e com idade entre 4-66 anos, foram tratados com neomicina/betametasona. Entre os patógenos isolados nas lesões, *Staphylococcus aureus* foi o mais frequente. Houve pouco crescimento de cocos gram-positivos e bacilos gram-negativos. 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.³

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 (como dermatite atópica, dermatite discoide, dermatite de contato, dermatite irritante, dermatite seborreica e outras dermatoses). 46 pacientes, sendo 30 indivíduos do sexo masculino e 16 do sexo feminino e com idade entre 2-84 anos, foram tratados com neomicina/betametasona. *Staphylococcus aureus* foi o patógeno mais frequentemente isolado nas lesões infectadas, seguido do estreptococos beta-hemolíticos. 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 na erradicação do *Staphylococcus aureus*.⁴

V) Leyden e Klingman (1977) endossaram ainda mais a eficácia da combinação corticoide-neomicina ao relatar o resultado de um estudo duplo-cego em que 36 pacientes foram aleatoriamente designados para creme acetinado de flucinolona 0,025% ou o mesmo creme com 0,5 % de sulfato de neomicina. O creme foi aplicado duas vezes por dia durante uma semana. Os autores descobriram que *S. aureus* era o organismo dominante e constituía mais de 90% da flora total. Após uma semana do esteroide sozinho, a contagem foi reduzida para 65.000 / cm² (não significativa), enquanto a combinação reduziu significativamente a contagem para 350 / cm² ($p < 0,01$).⁵



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.
5. LEYDEN JJ, KLIGMAN AM. Contact dermatitis to neomycin sulfate. *JAMA* 1979;242: 1276-1278

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Valerato de betametasona

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.

Sulfato de neomicina

A neomicina interfere na síntese de proteínas bacterianas através da ligação às subunidades ribossomais 30S.

Efeitos farmacodinâmicos

Valerato de betametasona

Corticosteroides tópicos apresentam propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas e vasoconstritoras. A betametasona liga-se a receptores específicos de glicocorticoides intracelulares e subsequentemente liga-se ao DNA para modificar a expressão gênica. A síntese de certas proteínas anti-inflamatórias é induzida enquanto a síntese de outros mediadores inflamatórios é inibida. Como resultado, há uma redução geral na inflamação crônica e nas reações autoimunes.

Sulfato de neomicina

A neomicina é uma aminoglicosídeo com atividade bactericida dependente da concentração. Apresenta atividade bactericida contra a maioria dos bacilos aeróbicos gram-negativos e anaeróbicos facultativos, mas não contra os anaeróbicos gram-negativos, como a *Pseudomonas aeruginosa*. Possui atividade parcial contra bactérias gram-positivas.

Aminoglicosídeos como a neomicina são conhecidos por sua capacidade de se ligar com alta afinidade ao RNA fita dupla. Tal ligação leva à tradução imprecisa do RNAm e, por conseguinte, biossíntese de proteínas que estão truncadas ou que possuem composição de aminoácidos alteradas em pontos específicos. O efeito antibiótico resulta, especificamente, de uma revisão de tradução prejudicada ou uma leitura errada da mensagem do RNA, finalização prematura ou ambas.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Valerato de betametasona

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.

Sulfato de neomicina

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

Valerato de betametasona

A extensão da absorção percutânea de corticosteroides tópicos é determinada por vários fatores, incluindo o veículo, a integridade da barreira epidérmica, e o uso de curativos oclusivos.

Corticosteroides tópicos podem ser absorvidos através da pele normal intacta. Inflamação e/ou outras patologias na pele aumentam a absorção percutânea. Curativos oclusivos substancialmente aumentam a absorção percutânea de corticosteroides tópicos e devem ser um valioso adjuvante terapêutico para o tratamento de dermatoses resistentes.

Uma vez absorvido pela pele, a disposição farmacocinética de corticosteroides tópicos é similar aos corticosteroides administrados sistemicamente. Corticosteroides são ligados à proteínas plasmáticas em diversos graus. Corticosteroides são metabolizados primariamente no fígado e depois são excretados pelos rins. Alguns dos corticosteroides tópicos e seus metabólitos são também excretados na bile.

Sulfato de neomicina



Em estudos com neomicina oral, apenas cerca de 3% da dose é absorvida pelo trato gastrointestinal. A neomicina absorvida é distribuída aos tecidos e concentra-se no córtex renal e pode acumular-se no ouvido interno. O sulfato de neomicina não é absorvido após aplicação tópica na pele intacta; entretanto, é prontamente absorvido através de áreas desnudas ou desgastadas da pele, ou em feridas, queimaduras, úlceras em que a pele perdeu a camada de queratina. A ligação às proteínas é baixa (0 – 30%).

Metabolismo

Valerato de betametasona

Uma vez absorvido pela pele, os corticosteroides tópicos apresentam uma farmacocinética similar aos corticosteroides sistêmicos e são metabolizados primariamente pelo fígado para uma variedade de metabólitos que são excretados na urina principalmente como glucuronídeos conjugados. A eliminação é rápida com cerca de 90% da dose absorvida excretada em 24 horas.

Sulfato de neomicina

Não existem dados sobre o metabolismo do sulfato de neomicina administrado topicamente. Após a administração parenteral, a neomicina sofre uma biotransformação insignificante.

Eliminação

Valerato de betametasona

Corticosteroides tópicos são eliminados pelos rins. Além disso, alguns corticosteroides e seus metabólitos também são excretados na bile.

Sulfato de neomicina

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.



Distúrbios visuais

Distúrbio visual foi reportado por pacientes usando corticosteroides sistêmico e/ou tópico. Se um paciente apresentar visão embaçada ou outras alterações visuais, considere a avaliação de possíveis causas, as quais podem incluir catarata, glaucoma ou coriorretinopatia central serosa.

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.

Risco de inflamabilidade

Betnovate® N creme contém parafina. Instrua os pacientes a não fumarem ou se aproximarem de chamas expostas devido ao risco de graves queimaduras. Os tecidos (roupas, roupas de cama, curativos, etc.) que entraram em contato com este produto queimam mais facilmente e representam um sério risco de incêndio. Lavar as roupas e roupas de cama pode reduzir o acúmulo do produto, mas não removê-lo totalmente.

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 ≥ 12 mcg/kg/dia durante a prenhez produziu anormalidades fetais, incluindo fenda palatina e retardo de crescimento intra-uterino.

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

Modo de uso

Betnovate® N creme é apropriado para superfícies úmidas e exsudativas.

Aplicar uma camada fina e espalhar suavemente utilizando quantidade suficiente apenas para cobrir toda a área afetada.

Posologia

Adultos e adolescentes

Aplicar uma ou duas vezes ao dia por até 7 dias. Se tratamento adicional for requerido, então substitua por outro corticosteroide que não contenha sulfato de neomicina. Aguardar tempo suficiente para absorção após cada aplicação antes de aplicar um emoliente.

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. Estudos clínicos não identificaram diferenças de resposta entre idosos e pacientes mais jovens. A elevada frequência de diminuição nas funções hepática e renal em idosos pode retardar a eliminação se ocorrer absorção sistêmica, portanto 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Betnovate®N creme



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.: Ana Carolina Carotta Anacleto
CRF-RJ Nº 11580

Fabricado por: PF Consumer Healthcare Brazil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda.
Rua Godofredo Marques, 274 – Rio de Janeiro - RJ

Registrado 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.

L1879_betnovate_n_crem_GDS12_IPI06

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/07/2023.





LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Betnovate® N creme

valerato de betametasona + sulfato de neomicina

APRESENTAÇÃO

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 betametasona1,22 mg (equivalentes a 1,00 mg de betametasona)

sulfato de neomicina5,00 mg (equivalentes a 4,31 mg de neomicina)

excipientes* q.s.p.1 g

* clorocresol, cetomacrogol, álcool cetosteárilico, vaselina branca, parafina líquida, fosfato monossódico, ácido fosfórico, hidróxido de sódio, água purificada

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Betnovate® N creme é indicado para o desaparecimento ou controle da lesão inflamatória da pele. O alívio dos sintomas e sinais de inflamação, como prurido (coceira), calor, dor, vermelhidão e edema (inchaço), ocorre logo após as primeiras aplicações, desde que feitas de forma adequada.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Betnovate® N creme contém 17-valerato de betametasona, um corticosteroide que apresenta atividade contra sintomas de inflamação e coceira causados pelas doenças que atingem a pele, e sulfato de neomicina, um antibiótico de uso tópico (na pele). Os medicamentos que contêm neomicina destinam-se aos casos em que há presença ou suspeita de infecção por bactérias.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Betnovate® N creme é contraindicado nos seguintes casos:

- Em crianças menores de 2 anos de idade;
- Por período prolongado em grandes quantidades ou em grandes áreas, uma vez que a neomicina pode provocar efeitos tóxicos para os ouvidos e os rins;
- Para pacientes que apresentam alergia a qualquer componente da fórmula;
- Para tratamento de qualquer infecção de pele como: doenças causadas por vírus, como herpes simples e catapora; infecções causadas por fungos (micoses, pé-de-atleta ou sapinho) ou por bactérias; acne; rosácea (uma condição facial onde o nariz, bochechas, queixo, testa ou toda a face encontram-se avermelhadas, com vasos sanguíneos visíveis ou não e bolhas vermelhas com ou sem pus); dermatite perioral (descamação e lesões com vermelhidão ao redor da boca); coceiras na pele que não estejam inflamadas; coceiras na região anal ou genital (pênis e vagina).

Betnovate® N creme não deve ser utilizado no tratamento de otite (inflamação do ouvido) externa se houver perfuração do tímpano, devido ao risco de ototoxicidade (danos ao ouvido e à audição).



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

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Betnovate® N creme deve ser usado com precaução em pacientes com história de hipersensibilidade à betametasona, à neomicina ou a qualquer excipiente da formulação. As reações de hipersensibilidade local podem ser iguais aos sintomas da doença que você está tratando (ver 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Medicamentos que contêm neomicina podem causar diarreia severa e dores na região da barriga. Embora isso seja difícil de ocorrer com o uso de antibióticos tópicos. Caso você apresente esses sintomas, interrompa o tratamento imediatamente e procure o seu médico.

O tratamento de longo prazo com **Betnovate® N creme** deve ser evitado quando possível, principalmente em crianças, pois pode causar supressão adrenal, ou seja, comprometer a produção de hormônios das glândulas que se situam sobre os rins, denominadas suprarrenais.

Quando um corticosteroide de uso tópico é muito absorvido pelo organismo, pode ocorrer um distúrbio hormonal no sangue, especialmente de **cortisol**, conhecido como Síndrome de Cushing, caracterizado pela assim chamada “cara de lua cheia” e pela obesidade. Se você observar essas manifestações, será necessário parar o tratamento de forma gradual. Fale com seu médico, que ele lhe dará a orientação adequada sobre a necessidade de reduzir a frequência da aplicação ou substituir o produto por um corticosteroide menos potente. Não se deve parar o tratamento repentinamente, pois isso pode resultar na insuficiência de alguns hormônios, como o glicocorticosteroide (ver 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Os fatores de risco de aumento dos efeitos sistêmicos (ou seja, que ocorrem em todo o organismo) são:

- A potência e a formulação do corticosteroide tópico.
- A duração da exposição.
- A aplicação em grandes áreas.
- O uso em áreas oclusas da pele (por exemplo, no interior das dobras da pele ou sob curativos fechados; nos recém-nascidos, a fralda pode atuar como um curativo oclusivo).
- O aumento da hidratação da pele.
- O uso em áreas de pele fina, como o rosto.
- A aplicação sobre a pele irritada ou que apresenta alguma doença que compromete sua barreira, a proteção natural da pele.

Alterações visuais

Se sua visão ficar embaçada ou se você apresentar outras dificuldades para enxergar, informe ao seu médico.

Uso em crianças

Em comparação com os adultos, as crianças podem absorver quantidades maiores de corticosteroides tópicos e, assim, se tornam mais vulneráveis aos efeitos colaterais que ocorrem em todo organismo. Isso ocorre pois a barreira que protege a pele das crianças é imatura e a superfície do corpo é maior em relação a seu peso, quando comparados com os adultos.

Em crianças com menos de 12 anos de idade, o tratamento tópico contínuo com corticosteroides por um longo período deve ser evitado quando possível.

Uso na psoríase

Os corticosteroides tópicos, como **Betnovate® N creme**, podem ser perigosos na psoríase por várias razões, que incluem retorno da doença, desenvolvimento de tolerância (o medicamento deixa de fazer efeito), risco



de psoríase pustulosa generalizada (sendo o quadro mais grave da psoríase) e ocorrência de toxicidade no local afetado ou no organismo como um todo. Se esses medicamentos forem usados em pessoas com psoríase, recomenda-se acompanhamento médico cuidadoso.

Diluição

Betnovate® N creme contém antibiótico (neomicina) e não deve ser diluído, ou seja, misturado com água ou outro líquido.

Sensibilização por contato

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

Danos aos ouvidos e aos rins

Após a absorção sistêmica (por todo o organismo), os antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos, como a neomicina, podem causar danos irreversíveis aos ouvidos (a chamada ototoxicidade). Além disso, a neomicina tem potencial para causar nefrotoxicidade, ou seja, danos aos rins (ver 3. Quando não devo usar este medicamento?).

Insuficiência renal

Nas pessoas com insuficiência renal (mau funcionamento dos rins), ocorre diminuição na eliminação da neomicina (ver 6. Como devo usar este medicamento?).

Aplicação no rosto

Não se recomenda a aplicação prolongada no rosto porque essa área é mais sensível e podem ocorrer alterações na espessura da pele.

Aplicação nas pálpebras

Se aplicar **Betnovate® N creme** nas pálpebras (pele que cobre e protege os olhos), você deve ter cuidado para que o produto não entre em contato com os olhos, o que pode resultar em catarata (doença que deixa a visão opaca) ou glaucoma (doença relacionada à pressão alta nos olhos).

Infecções

Pode ocorrer infecção devido ao efeito de “mascaramento” da betametasona. Caso haja aumento da infecção, o tratamento com **Betnovate® N creme** deve ser interrompido e um tratamento com antibióticos sistêmicos (que agem em todo o organismo, e não apenas na pele) deve ser iniciado conforme orientação do seu médico.

Risco de Infecções com oclusão

A infecção bacteriana é estimulada pelas condições quentes e úmidas do interior das dobras da pele ou causadas por curativos. Nos tratamentos com curativos, a pele deve ser adequadamente limpa antes da aplicação de um novo curativo fechado sobre as lesões; assim se evitam infecções causadas por bactérias.

Feridas crônicas nas pernas

Os corticosteroides tópicos são por vezes aplicados ao redor de feridas crônicas nas pernas. No entanto, esse uso pode estar associado a maior ocorrência de reações de hipersensibilidade local e aumento do risco de infecção local.

Risco de inflamabilidade

Enquanto estiver utilizando **Betnovate® N creme**, não fume ou se aproxime de chamas expostas devido ao risco de graves queimaduras. Os tecidos (roupas, roupas de cama, curativos, etc.) que entraram em contato com este produto queimam mais facilmente e representam um sério risco de incêndio. Lavar as roupas e roupas de cama pode reduzir o acúmulo do produto, mas não removê-lo totalmente.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos sobre o efeito de **Betnovate® N creme** na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.



No entanto, considerando-se os efeitos conhecidos desse medicamento, não se espera que seu uso prejudique esse tipo de atividade.

Gravidez e lactação

Informe ao seu médico se, durante o tratamento ou logo após seu término, ocorrer gravidez ou houver necessidade de amamentar.

O uso de **Betnovate® N creme** não é recomendado na gravidez nem na amamentação.

Há poucos dados sobre o uso tópico de **Betnovate® N creme** em mulheres grávidas. A administração tópica de corticosteroides em animais grávidos pode causar anormalidades no desenvolvimento fetal. A neomicina presente no sangue materno pode atravessar a placenta e aumentar o risco de toxicidade fetal.

O uso seguro de **Betnovate® N creme** durante a lactação não foi estabelecido.

Não se sabe se a administração tópica de corticosteroides pode resultar em absorção sistêmica (por todo o organismo) suficiente para ser detectada no leite materno.

Não há dados suficientes para avaliar o efeito do uso tópico de **Betnovate® N creme** sobre a fertilidade humana.

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

Interações medicamentosas

Alguns medicamentos metabolizados no citocromo CYP3A4, como por exemplo ritonavir e itraconazol, demonstraram, quando tomados em conjunto com valerato de betametasona, capacidade de inibir o metabolismo dos corticosteroides, levando ao aumento desses hormônios no corpo. A importância dessa interação depende da dose e da via de administração do corticosteroide, assim como da potência do inibidor do citocromo.

Após uma absorção sistêmica significativa, ou seja, uma absorção do medicamento por todo o organismo em quantidades elevadas, o sulfato de neomicina pode aumentar e prolongar os efeitos sobre o sistema respiratório dos agentes bloqueadores neuromusculares.

Deve-se considerar a possibilidade de ocorrência de efeito tóxico quando se aplica o sulfato de neomicina na pele e ao mesmo tempo se faz uso de um aminoglicosídeo sistêmico (antibiótico da mesma classe da neomicina).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e armazene-o em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Após a aplicação, a bisnaga deve permanecer bem fechada para preservar a estabilidade 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso



Betnovate® N creme é apropriado para superfícies úmidas e exsudativas.

Aplicar uma camada fina e espalhar suavemente utilizando quantidade suficiente apenas para cobrir toda a área afetada.

Posologia

Adultos e adolescentes

Aplicar sobre a área afetada, uma ou duas vezes ao dia por até 7 dias. Se tratamento adicional for necessário, você deverá usar outro corticosteroide que não contenha sulfato de neomicina, conforme orientação do seu médico. Após cada aplicação, aguardar tempo suficiente para ocorrer a absorção do medicamento, antes de aplicar um hidratante.

Nas lesões mais resistentes, como no caso das placas grossas de psoríase nos cotovelos e joelhos, o efeito de **Betnovate® N creme** pode ser aumentado, se necessário, cobrindo a área tratada com uma película de polietileno (oclusão), conforme orientação do seu médico. Em geral, basta que você utilize essa película somente pela noite para conseguir uma resposta satisfatória nas lesões. Depois disso, a melhora pode ser mantida aplicando o medicamento regularmente sem a oclusão.

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

Se as condições piorarem ou não melhorarem dentro de sete dias, consulte o seu médico para reavaliar o diagnóstico e o tratamento.

Crianças com dois anos ou mais de idade

Betnovate® N creme é adequado para uso em crianças a partir 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 de idade e recém nascidos. Desta forma, este produto é contraindicado para estes pacientes.

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

Ao usar **Betnovate® N creme**, deve-se ter o cuidado de garantir que a quantidade aplicada seja a mínima necessária para a melhora da lesão na pele.

Pacientes Idosos

Betnovate® N creme é adequado para uso em idosos. Em idosos, devido a elevada frequência da redução do funcionamento dos rins e fígado, pode ocorrer uma lentidão na eliminação do medicamento, se ocorrer absorção sistêmica, por isso uma quantidade mínima deve ser usada pelo menor período de tempo possível para alcançar a melhora da lesão.

Insuficiência renal

A dosagem deve ser reduzida em pacientes com a função renal diminuída (ver 4.O que devo saber antes de usar este medicamento?).

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aplice o medicamento tão logo se lembre, e em seguida continue com o esquema prescrito pelo seu médico. Não aplique **Betnovate® N creme** extra para compensar as doses esquecidas.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.



8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Coceira, dor e queimação local na pele.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

O uso de **Betnovate® N creme** por um longo período de tempo, ou em um curativo oclusivo (fechado), pode causar os seguintes sintomas:

- Aumento de peso
- Cara de lua/arredondamento da face (exemplos de características da Síndrome de Cushing)
- Obesidade
- Afinamento da pele
- Enrugamento da pele
- Ressecamento da pele
- Estrias
- Aparecimento de vasos sanguíneos dilatados sob a superfície da pele
- Alterações na cor da sua pele
- Aumento de pelos no corpo
- Perda de cabelo, falta de crescimento do cabelo, cabelos com aspecto danificado/quebradiço
- Reação alérgica no local da aplicação/alergias
- Piora dos sintomas já apresentados
- Dor e irritação no local da aplicação
- Vermelhidão
- Erupção cutânea
- Urticária
- Se você tem psoríase podem aparecer lesões com pus sob a pele. Isso pode acontecer muito raramente, durante ou após o tratamento, e é conhecido como psoríase pustulosa.
- Infecções oportunistas (doenças que aparecem quando o sistema de defesa do organismo apresenta alguma fraqueza)

Outras reações muito raras podem aparecer nos exames de sangue ou quando seu médico te examinar:

- Diminuição no nível do hormônio cortisol no sangue
- Aumento dos níveis de açúcar no seu sangue ou urina
- Pressão arterial elevada
- Opacidade nos olhos (catarata)
- Aumento da pressão dos olhos (glaucoma)
- Enfraquecimento dos ossos devido à perda gradual de minerais (osteoporose) - testes adicionais podem ser necessários após exame médico para confirmar se você tem osteoporose.

Em crianças também ficar atento aos seguintes sintomas:

- Ganho de peso atrasado
- Crescimento lento

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas e Sinais

Betnovate® N creme aplicado topicamente, pode ser absorvido pela pele em quantidades suficientes para produzir efeitos no corpo inteiro.

É muito improvável que ocorra superdosagem aguda com o uso de **Betnovate® N creme**. Entretanto, caso alguém absorva quantidades muito grandes durante longo tempo ou use o medicamento de forma errada,



podem surgir indícios de hipercortisolismo (Síndrome de Cushing) (ver 8.Quais os males que este medicamento pode me causar?).

Tratamento

Nesse caso, o uso de **Betnovate® N creme** deve ser interrompido, parando aos poucos, reduzindo o número de aplicações ou substituindo o tratamento por um esteroide menos potente por causa do risco de diminuição dos níveis de glicocorticosteroide (hormônio), conforme orientação do seu médico.

Deve-se considerar a absorção sistêmica (por todo o organismo) significativa do sulfato de neomicina (ver 4.O que devo saber antes de usar este medicamento?). No caso de suspeita de uso de uma grande quantidade, deve-se parar aos poucos o uso do produto e monitorar o estado do paciente, bem como sua capacidade de ouvir e as funções renais e neuromusculares. Também deve-se fazer exame de sangue para determinar a quantidade de sulfato de neomicina.

A hemodiálise é um procedimento que pode reduzir os níveis sanguíneos de sulfato de neomicina. Deve-se considerar a necessidade de cuidados adicionais conforme o estado clínico do paciente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0216

Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto

CRF-RJ N° 11580

Fabricado por: PF Consumer Healthcare Brazil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda
Rua Godofredo Marques, 274 – Rio de Janeiro - RJ

Registrado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464, Rio de Janeiro, RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

L1879_betnovate n_crem_GDS12_IPI06

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/07/2023.

