

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betnovate N cream, 1mg/5mg/g kreem

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kreem sisaldab 0,122% beetametasoonvaleraati ja 0,5% neomütsiinsulfaati.

1 g kreemi sisaldab 1,22 mg beetametasoonvaleraati (mis vastab 1 mg beetametasoonile) ja 5 mg neomütsiinsulfaati.

INN. *Betamethasonum, neomycinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kreem.

Kreem on valget kuni kollakat värvi

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Dermatiidi ja ekseemi sümptomaatiline ravi sekundaarse infektsiooniohu korral. Psoriaas (va generaliseerunud naastuline psoriaas).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

*Täiskasvanud ja noorukid*

Määrida õrnalt masseerides väike kogus ravimit, mis kataks ainult haigestunud piirkonna 1 või kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul, kui on vajalik ravi jätkata, tuleb see seejärel vahetada teise steroidsalvi vastu, mis ei sisalda neomütsiinsulfaati. Enne pehmendavate nahahooldusvahendite pealemäärimist tuleb ravimi imendumiseks jätta piisav aeg pärast iga manustamist.

Ravile raskestialluvate kahjustuste korral, nt tihked psoriaasikolded küünarnukkidel ja põlvedel, saab beetametasoonvaleraadi ja neomütsiinsulfaadi toimet suurendada vastava piirkonna polüetüleenkilega kinnimähkimisega. Rahuldava toime saamiseks piisab tavaliselt ööpäevasest oklusioonsidemest, ravi jätkatakse tavalisel viisil.

Ilma arsti kontrollita ei tohi ravi kesta üle 7 päeva. Kui seisund seitsme päevaga ei parane, või isegi halveneb, tuleb diagnoos üle vaadata.

*2-aastased ja vanemad lapsed*

Beetametasoonvaleraati ja neomütsiinsulfaati annustatakse lastele (2-aastased ja vanemad) samudes kogustes nagu täiskasvanutele. Väikelastel esineb ravimi suurema imendumise võimalus ja seetõttu on beetametasoonvaleraadi ja neomütsiinsulfaadi manustamine alla 2-aastastel lastele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lastel tekivad suurema tõenäosusega paiksete kortikosteroidide lokaalsed ja süsteemsed kõrvaltoimed ning lapsed vajavad täiskasvanutega võrreldes üldiselt lühemat ravi ning nõrgema toimega kortikosteroidi.

Beetametasoonvaleraadi kasutamisel tuleb olla ettevaatlik ning soovitava ravivastuse saamiseks kasutada minimaalset vajalikku annust.

#### *Eakad patsiendid.*

Beetametasoonvaleraat ja neomütsiinsulfaat sobivad kasutamiseks eakatele patsientidele. Kliinilistes uuringutes ei ilmnunud eakatel ja noorematel patsientidel erivusi ravivastuse osas. Eakatel esineb sagedamini maksa- või neerufunktsiooni langust ning süsteemse imendumise korral võib see pikendada eritumist. Seetõttu tuleb soovitud ravivastuse saamiseks kasutada minimaalset vajalikku annust võimalikult lühiajaliselt.

*Neerupuudulikkus.* Neerupuudulikkuse korral tuleb annust vähendada (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### **4.3 Vastunäidustused**

Beetametasoonvaleraat ja neomütsiinsulfaat on alla 2-aastastele lastele vastunäidustatud.

Neomütsiinsulfaadi võimaliku oto- ja nefrotoksilise toime tõttu on beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadi kasutada suurtes annustes või pikaajaliselt suurtel pindadel, kui esineb olulise süsteemse imendumise võimalus, vastunäidustatud (vt lõik 4.2).

Järgmisi seisundeid ei tohi ravida beetametasoonvaleraadiga:

- *Rosacea*,
- *Acne vulgaris*,
- perioraalne dermatiit,
- põletikuta pruuritus,
- periaanal- ja genitaalpruuritus,
- naha primaarsed viirusinfektsioonid,
- seentest, bakteritest põhjustatud nahainfektsioonid,
- pärmseentest põhjustatud primaarsed või sekundaarsed infektsioonid,
- *Pseudomonas spp.* või *Proteus spp.* poolt põhjustatud sekundaarne infektsioon,
- *otitis externa* ravi, kui kuulmekile on perforatsioon, esineb ototoksilisuse risk.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### *Ülitundlikkus*

Beetametasoonvaleraati-neomütsiinsulfaati tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on anamneesis lokaalne ülitundlikkus beetametasooni, neomütsiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes. Lokaalsed ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.8) võivad sarnaneda ravitava haiguse sümptomitega.

#### *Pseudomembranoosne koliit*

Seoses antibiootikumide süsteemse kasutamisega on teatatud pseudomembranoosse koliidi esinemisest, mis võib oma raskusastmelt varieeruda kergest kuni eluohtlikuni. Seega tuleb sellise diagnoosiga arvestada kõigil patsientidel, kellel tekib antibiootikumide kasutamisel kõhulahtisus. Kuigi selle esinemine ei ole paikselt manustatava antibiootikumi korral tõenäoline, tuleb ravi koheselt katkestada ja patsienti uurida, kui patsiendil esineb pikaajaline ja tugev kõhulahtisus või kõhukrambid.

#### *Pöörduv hüpotaalamuse-hüpopüüsi-neerupealise (HPA) telje supressioon.*

Paikse steroidi suurenenud süsteemsest imendumisest võib mõnel isikul tekkida hüperkortisolismi manifesteerumine (Cushingi sündroom) ja pöörduv hüpotaalamuse-hüpopüüsi-neerupealise telje supressioon. Ükskõik millise eelnimetatud seisundi tekkimisel tuleb ravi järk-järgult lõpetada,

vähendades manustamissagedust või asendades ravimi nõrgema kortikosteroidiga. Ravi järsk lõpetamine võib põhjustada glükokortikosteroidi puudulikkust (vt lõik 4.8).

*Süsteemse toime suurenenud riskifaktorid on:*

- paikse steroidi tugevus ja ravimvorm
- ravikestus
- manustamine suurtele nahapindadele
- kasutamine kaetud nahapindadel, nt nahavoltides või oklusioonsideme all (mähkmed võivad toimida oklusioonsidemena)
- naha sarvkihi suurenenud hüdratsioon
- kasutamine õhukese nahaga piirkondadel (nt näonahal)
- kasutamine kahjustatud nahal või teiste seisundite korral, millal naha kaitsebarjäär on nõrgenenud.

*Kasutamine lastel*

Võrreldes täiskasvanutega võib lastel imenduda proportsionaalselt suurem kogus paikset kortikosteroidi ning seetõttu on lapsed tundlikumad süsteemsete kõrvalnähtude tekkeks. See on seletatav asjaoluga, et lastel on nahabarjäär ebaküps ning võrreldes täiskasvanutega on neil suurem kehapindala võrreldes kehakaaluga.

Alla 12-aastastel lastel peab võimalusel vältima pikaajalist pidevat ravi paikse kortikosteroidiga, kuna see võib pärssida neerupealiste funktsiooni.

*Kasutamine psoriaasi korral*

Paikseid kortikosteroide tuleb psoriaasi korral kasutada ettevaatusega, kuna mõnedel juhtudel on teatatud tagasilöögi-ägenemisest, tolerantsuse tekkest, psoriaasi generaliseerunud pustulaarse vormi tekkest ning naha kaitsefunktsiooni nõrgenemise tõttu lokaalse või süsteemse toksilisuse tekkest. Psoriaasi ravimisel peab patsiendi seisundit hoolikalt jälgima.

*Lahjendamine*

Ravimit, mis sisaldab antibakteriaalset toimeainet ei tohi lahjendada.

*Kontakt-sensitiseerumine*

Beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadi pikaajaline või korduv kasutamine võib suurendada kontakt-sensitiseerumise ohtu.

*Oto- ja nefrotoksilisus*

Olulise süsteemse imendumise järgselt võivad aminoglükosiidid, sh neomütsiin, põhjustada pöördumatut ototoksilisust ja võivad ilmned neomütsiini nefrotoksilised omadused (vt lõik 4.3).

*Neerufunktsiooni häired*

Neerufunktsiooni häire korral on neomütsiini plasmakliirens langenud (vt lõik 4.2).

*Kasutamine näonahal*

Pikaajaline kasutamine näopiirkonnas ei ole soovitatav, sest tekkida võivad naha atroofilised muutused.

*Kasutamine silmalaugudel*

Silmalaugudele manustamisel tuleb vältida preparaadi silma sattumist, kuna korduval kokkupuutel võivad tekkida katarakt ja glaukoom.

*Infektsioon*

Steroidi maskeeriva toime tõttu võib esineda infektsiooni levimist. Igasugune infektsiooni levimine nõuab paikse glükokortikosteroidravi lõpetamist ja ravi sobiva antibakteriaalse ravimiga.

#### *Oklusioonsidemega seotud infektsioonirisk*

Bakteriaalse infektsiooni teket soodustab oklusioonsideme kasutamisega kaasnev või nahavoltides esinev soe ja niiske keskkond. Oklusioonsideme kasutamisel tuleb enne uue sideme paigaldamist nahk eelnevalt puhastada.

#### *Kroonilised jalahaavandid*

Kroonilise jalahaavandi ümber esineva dermatiidi ravis on vahel kasutatud paikseid kortikosteroide. Tuleb arvestada, et seda võib seostada lokaalse ülitundlikkusreaktsiooni suurema esinemise ja lokaalse infektsiooni suurema riskiga.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

CYP3A4 inhibiitorid (nt ritonaviir, itrakonasool) võivad samaaegsel kasutamisel pärssida kortikosteroidide metabolismi, mistõttu suureneb süsteemne ekspositsioon. Selle koostoime kliiniline olulisus sõltub kortikosteroidi annusest ja manustamistest ning CYP3A4 inhibiitori tugevusest.

Olulise süsteemse imendumise järgselt võib neomütsiinsulfaat tugevdada ja pikendada neuromuskulaarsete blokaatorite hingamist pärssivat toimet.

Kui paikset neomütsiinsulfaati manustatakse koos süsteemse aminoglükosiidraviga, on võimalus kumulatiivse toksilisuse esinemiseks.

### **4.6 Rasedus, imetamine ja viljakus**

#### **Fertiilsus**

Paiksete kortikosteroidide toimet fertiilsusele inimestel ei saa hinnata andmete puudumise tõttu.

#### **Rasedus**

Beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadi paiksest kasutamisest rasedatel naistel on vähe andmeid. Paiksete kortikosteroidide manustamine tiinetele loomadele võib põhjustada loote arenguhäireid (vt lõik 5.3). Selle leiu olulisus inimestele ei ole kindlaks tehtud, kuid ema veres olev neomütsiin võib läbida platsentaarbarjääri ja tekitada potentsiaalse ohu lootetoksilisuse tekkeks (vt lõik 5.3). Seega ei ole beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadi kasutamine raseduse ajal soovitatav.

#### **Imetamine**

Beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadi ohutust imetamise ajal ei ole kindlaks tehtud.

Ei ole teada, kas paikset manustatud kortikosteroidid võivad imenduda süsteemselt sellisel määral, et põhjustaksid rinnapiimas määratava koguse.

Seega ei ole beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadi kasutamine imetamise ajal soovitatav.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadiga ei ole läbi viidud uuringuid, mis hindaksid toimet reaktsioonikiirusele või masinate käsitlemise võimele. Arvestades beetametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadi kõrvaltoimete profiili, ei ole põhjust kahjulikku toimet eeldada.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgsete kogemuste andmed

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1,000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10,000$  kuni  $< 1/1,000$ ) ning väga harv ( $< 1/10,000$ ) sealhulgas üksikjuhud.

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga harv: oportunistlik infektsioon

#### Immuunsüsteemi häired

Väga harv: lokaalne ülitundlikkus

#### Endokriinsüsteemi häired

Väga harv: hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealise telje supressioon (vt ka naha ja nahaaluskoe kahjustused), Cushingoidsed nähud (nt kuunägu, kehatüve rasvumine), lastel hilinenud kaalutõus/kasv, osteoporoos, glaukoom, hüperglükeemia/glükosuuria, katarakt, hüpertensioon, kehakaalu tõus/rasvumine, endogeense kortisooli taseme langus.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: sügelus, paikne naha põletustunne/valu

Väga harv: allergiline kontaktdermatiit/dermatiit, erütematoosne lööve, urtikaaria, pustulaarne psoriaas (vt lõik 4.4), naha õhenemine\*/naha atroofia\*, naha kortsud\*, naha kuivus\*, striiad\*, teleangiiektaasia\*, pigmentatsiooni muutused\*, hüpertrihhoos

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harv: manustamiskoha ärritus/valu

\*Nahanähud, mis tekivad hüpotaalamuse-hüpofüüsi-neerupealise telje supressioonist.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

#### *Sümptomid ja nähud*

Paikselt manustatud beetametasoonvaleraat-neomütsiinsulfaat võib imenduda koguses, mis põhjustab süsteemset toimet. Ägeda mürgistuse tekke oht on väga ebatõenäoline, kuid kroonilise üleannustamise või valesti kasutamise tulemusena võivad tekkida hüperkortisolismi ilmingud (vt lõik 4.8).

#### *Ravi*

Paiksete steroididega üleannustamise või mittesihipärase kasutamise korral tuleb ravi lõpetada järkjärgult, vähendades manustamissagedust või asendades ravimi nõrgema kortikosteroidiga, sest esineb risk glükokortikosteroidi puudulikkuse tekkeks.

Arvestada tuleb ka neomütsiinsulfaadi märkmisväärse süsteemse imendumisega (vt lõik 4.4). Kui seda kahtlustatakse, tuleb ravimi kasutamine katkestada ja jälgida patsiendi üldist staatust, kuulmiseravust, neeru- ja neuromuskulaarset funktsiooni.

Tuleb määrata ka neomütsiinsulfaadi sisaldus veres. Hemodialüüs võib vähendada neomütsiinsulfaadi sisaldust vereseerumis.

Edasine ravi sõltub kliinilistest nähtudest.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakoloogilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Kortikosteroidid (keskmise tugevusega) kombinatsioonis antibiootikumiga; ATC-kood. D07CC81

### ***Toimemehhanism***

Beetametasoonvaleraat

Paiksete kortikosteroidide põletikuvastane toime avaldub mitme mehhanismi kaudu – hilistüüpi allergiliste reaktsioonide inhibeerimine, sh nuumrakkude tiheduse vähendamine, kemotaksise vähendamine, eosinofiilide aktiveerimine, tsütokiini produktsiooni vähendamine lümfotsüütide, monotsüütide, nuumrakkude ja eosinofiilide poolt ning arahhidoonhappe metabolismi inhibeerimine.

Neomütsiinsulfaat

Neomütsiin toimib bakteriraku sünteesi, seondudes ribosomaalse 30S alaühikuga.

### ***Farmakodünaamilised toimed***

Beetametasoonvaleraat

Paiksetel kortikosteroididel on põletikuvastased, sügelusvastased ja vasokonstriktiivsed omadused.

Neomütsiinsulfaat

Neomütsiin toimib bakteritsiidsetel paljudesse gramnegatiivsetesse bakteritesse, kuid ei toimi *Pseudomonas aeruginosa*'sse. Ravimil on osaline toime grampositiivsetesse bakteritesse. Seda kasutatakse paiksetel stafülokokkide ja teiste mikroorganismide poolt põhjustatud naha-, kõrva- ja silmainfektsioonide raviks,

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### ***Imendumine***

Beetametasoonvaleraat: Paiksed kortikosteroidid imenduvad läbi normaalse intaktse naha. Paiksete kortikosteroidide nahakaudse imendumise ulatust määravad palju tegurid, sealhulgas kandja ja epidermaalse barjääri terviklikkus. Oklusioonideme kasutamine, põletik ja/või muud naha haigusprotsessid võivad suurendada nahakaudset imendumist.

Paiksete kortikosteroidide tsirkuleerivad tasemed on alla määratavuse piiri, mistõttu süsteemse ekspositsiooni määramisel tuleb kasutada farmakodünaamilisi tulemusnäitajaid.

Neomütsiinsulfaat: On teatatud, et neomütsiin imendub haavadest ja läbi põletikulise naha. Suukaudse manustamise järgselt imendub ta seedetraktist halvasti.

### ***Jaotumine***

Neomütsiinsulfaat: Imendunud neomütsiin jaotub kudedesse ja kontsentreerub neerukoode.

### ***Biotransformatsioon***

Beetametasoonvaleraat: Pärast nahakaudset imendumist on lokaalsete kortikosteroidide farmakokineetika sarnane süsteemselt manustatud kortikosteroididega. Nad metaboliseeruvad peamiselt maksas.

### ***Eritumine***

Beetametasoonvaleraat: Paiksed kortikosteroidid erituvad neerude kaudu. Lisaks erituvad mõned kortikosteroidid ja nende metaboliidid sapiga.

Neomütsiinsulfaat: Imendunud neomütsiin eritub kiiresti neerude kaudu muutumatul kujul. Ravimi poolväärtusajaks on teatatud 2...3 tundi.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Betametasoonvaleraadi-neomütsiinsulfaadiga ei ole prekliinilisi uuringuid läbi viidud.

Betametasoonvaleraati ja neomütsiinsulfaati on individuaalselt hinnatud katseloomade toksilisuse testides, ning järgnevad lõigud kirjeldavad üksikkomponentide kohta saadud teavet.

#### *Genotoksilisus*

Neomütsiin osutus Ames'i testis, HGPRT mutatsiooni määramisel Hiina hamstrate munasarja (CHO) rakkudel ja hiire luuüdi mikronukleuse testides negatiivseks.

#### *Reproduktsioonitoksilisus*

Beetametasoon 17-valeraadi subkutaanne manustamine tiinetele hiirtele ja rottidele annustes  $\geq 0,1$  mg/kg/päevas ja küülikutele annustes  $\geq 12$  mikrogrammi/kg/päevas põhjustas loote arenguhäireid, sh suulaelõhet ja emakasisesse kasvu peetust.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Klorokresool, naatriumdivesinikfosfaat dihüdraat, makrogooltsetostearüüleeter, vedel parafiin, tsetostearüülalkohol, valge vaseliin, fosforhape, naatriumhüdroksiid, destilleeritud vesi. Kreem ei sisalda lanoliini, parabeene.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Temperatuuril kuni 25 °C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kreem, 15 g tuubis. Pakend on alumiiniumtuub, mis on seest kaetud epoksüvaigul baseeruva lakiga ja suletud polüpropüleenist korgiga.

### **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Kreemi ei tohi lahjendada.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Glaxo Wellcome UK Limited trading as GlaxoWellcome Operations  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex TW8 9GS  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

098395

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

26.04.2000/1.02.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014