



Tefin®
(cloridrato de butenafina)

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Creme

10mg/g

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TEFIN®

cloridrato de butenafina

APRESENTAÇÃO

Creme 10mg/g.

Embalagens contendo 1 bisnaga de 10 ou 20g.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada grama de TEFIN® Creme contém:

cloridrato de butenafina..... 10mg

excipiente q.s.p. 1grama

(álcool benzílico, álcool cetílico, álcool etílico, benzoato de sódio, cera autoemulsionante, edetato dissódico, estearato peg-40, petrolato líquido, polissorbato 60, propilenoglicol, simeticona, petrolato branco, hidróxido de sódio e água).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TEFIN® Creme é indicado para o tratamento de micoses superficiais da pele, como: *pitiríase versicolor*, *tinea pedis*, *tinea corporis* e *tinea cruris*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Neste estudo duplo-cego, aleatorizado controlado para avaliação da butenafina no tratamento da *tinea pedis*, dos 80 pacientes com culturas de fungos positivos, em 40 foi aplicado butenafina creme a 1% e nos outros 40 aplicado veículo na área afetada, uma vez ao dia durante 4 semanas. A eficácia foi avaliada durante o tratamento e após 4 semanas. Houve cura micológica significativamente maior em pacientes que utilizaram butenafina do que nos que utilizaram veículo (butenafina, 88%; veículo, 33%) e de resposta clínica eficaz (butenafina, 78%; veículo, 35%). As diferenças entre os grupos de tratamento foram superiores ($p < 0,001$) 4 semanas após o tratamento. Butenafina aplicado uma vez ao dia durante 4 semanas resultou numa resposta clínica eficaz e cura micológica de *tinea pedis*, durante o tratamento. Os pacientes continuaram a melhorar, pelo menos, 4 semanas após o tratamento.¹

Butenafina é um agente antifúngico sintético benzilamina que pode ser fungicida contra organismos sensíveis, por exemplo, dermatófitos. Butenafina pode ser eficaz e seguro no tratamento da *tinea pedis* interdigital (aplicar duas vezes ao dia durante 1 semana ou uma vez ao dia durante 4 semanas), *tinea corporis* / *tinea cruris* (aplicar duas vezes ao dia, durante 2 semanas) e *pitiríase versicolor* (aplicar uma vez ao dia por duas semanas). A eficácia da droga persiste por pelo menos 4 semanas após a descontinuação da terapia, sugerindo que há alguma retenção do fármaco na pele após a suspensão do tratamento.²

Butenafina, um derivado de benzilamina com uma potente atividade fungicida é uma nova geração de composto antimicótico que demonstrou ser extremamente eficaz contra *tinea pedis* experimentalmente induzida em cobaias, em situação que se assemelha a esta patologia em humanos. Butenafina, com uma estrutura química e modo de ação semelhante ao das alilaminas, demonstra uma atividade fungicida superior, *in vitro*, contra dermatófitos e atividade fungistática superior à naftilina e terbinafina para *Cândida albicans*. *In vitro*, os dados farmacodinâmicos mostraram que a média geométrica dos valores de concentração inibitórios mí nimos para butenafina eram comparativamente mais baixos do que aqueles de naftifina e clotrimazol contra isolados clínicos para muitos dermatófitos. Nas avaliações farmacocinéticas butenafina alcança e mantém elevadas concentrações e tempo de retenção na pele. Em ensaios clínicos controlados, quando aplicada topicalmente, butenafina parece ser bem tolerada, com uma sensação de queimação leve subjetiva no local da aplicação. Não houve retiradas do estudo. Butenafina é moderadamente solúvel em água, mas facilmente solúvel em metanol, etanol, diclorometano e clorofórmio. Se adequadamente incorporada em preparações tópicas semi-sólidas, com um veículo equilibrado, o cloridrato de butenafina é um potente agente antimicótico e uma alternativa promissora para o tratamento de *tinea pedis*.³

Neste estudo, comparou-se a eficácia e segurança do cloridrato de butenafina e seu veículo quando utilizado uma vez ao dia, durante 2 semanas para tratar *tinea cruris*. Os pacientes (n = 93) com *tinea cruris* foram inscritos com exame positivo de hidróxido de potássio e cultura micológica. Dos 76 pacientes avaliados quanto à eficácia, sendo que 37 aplicaram butenafina e 39 aplicaram veículo uma vez ao dia, durante 2 semanas. As avaliações foram realizadas no final do período de tratamento de 2 semanas e 4 semanas após o final do tratamento.

Os pacientes no grupo de butenafina tiveram uma maior taxa de cura micológica no 7º dia (66 % vs 13 %, $p < 0,0001$), com acentuada melhoria em 4 semanas após o final do tratamento (81% versus 13%, $p < 0,0001$). Tiveram também uma taxa mais elevada de eficácia no 7º dia (29% vs 5%, $p < 0,01$) e 4 semanas após o tratamento (73% versus 5%, $p < 0,0001$). Os eventos adversos relacionados com o tratamento com butenafina foram limitadas a um caso de sensação de queimadura, após a aplicação. Concluiu-se que a butenafina aplicada uma vez ao dia durante 2 semanas é eficaz no tratamento da *tinea cruris*. A proporção de pacientes curados aumentou entre o final do tratamento e 4 semanas após o tratamento.⁴

Tinea cruris e *tinea corporis* podem ser tratados por imidazólicos tópicos (clotrimazol) ou agentes tópicos mais recentes como a butenafina, um derivado benzilamina com atividade fungicida. A eficácia terapêutica destes dois agentes foi comparada neste estudo. Oitenta pacientes, diagnosticados clinicamente com *tinea cruris* localizada ou *tinea corporis*, confirmado em exame

KOH, foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos de tratamento, de forma duplo-cego; butenafina uma vez ao dia durante 2 semanas ou clotrimazol duas vezes ao dia durante 4 semanas. O acompanhamento foi feito em 1, 2, 4 e 8 semanas. Escore de avaliação clínica e exame KOH foram realizados em cada visita. Os pacientes que receberam a butenafina exibiram maior cura clínica, em comparação com os pacientes que receberam clotrimazol no final de uma semana (26,5% versus 2,9%), bem como maior cura micológica (61,7% vs 17,6%). No entanto, essa diferença não foi significativa em 4 e 8 semanas.⁵

Referências bibliográficas:

1. Tschen E, Elewshi B, Gorsulowsky DC, et al. Treatment of interdigital tinea pedis with a 4 week once-daily regimen of butenafine hydrochloride 1% cream. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36 (2 Pt 1): S9-14.
2. Gupta AK. Butenafine: an update of its use in superficial mycoses. *Skin Therapy Lett.* 2002;7(7):1-2, 5.
3. Syed TA, Maibach HI. Butenafine hydrochloride: for the treatment of interdigital tinea pedis. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(3):467-73.
4. Lesher JL Jr, Babel DE, Stewart DM, et al. Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: a multicenter, vehicle-controlled, double-blind trial. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(2 Pt 1):S20-4.
5. Singal A, Pandhi D, Agrawal S, et al. Comparative efficacy of topical 1% butenafine and 1% clotrimazole in tinea cruris and tinea corporis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(5-6):331-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

Em um estudo conduzido em indivíduos saudáveis durante 14 dias, 6g da preparação do cloridrato de butenafina na forma de creme foram aplicados uma vez ao dia no dorso da pele (3.000cm^2) de 7 indivíduos e 20g foram aplicados uma vez ao dia nos braços, no tronco e na região inguinal (10.000cm^2) de outros 12 indivíduos. Depois de 14 dias de tratamento, o grupo com dose de 6g apresentou uma média de concentração plasmática máxima, Cmáx, de $1,4 + 0,8\text{ng/mL}$ com um Tmáx de $15 + 8$ horas.

No grupo com dose de 20g, a média Cmáx foi de $5,0 + 2,0\text{ng/mL}$, com uma média Tmáx de $6 + 6$ horas e média AUC $0-24\text{h}$ de $87,8 + 45,3\text{ng.h/mL}$. Observou-se uma queda bifásica das concentrações plasmáticas do cloridrato de butenafina com as meias-vidas estimadas, respectivamente, em 35 horas e maiores que 150 horas. Setenta e duas horas depois da aplicação da última dose, as concentrações plasmáticas médias reduziram-se para $0,3 + 0,2\text{ng/mL}$ para o grupo com dose de 6g e $1,1 + 0,9\text{ng/mL}$ para o grupo com dose de 20g. Baixos níveis de cloridrato de butenafina permaneceram no plasma 7 dias após a aplicação da última dose (média: $0,1 + 0,2\text{ng/mL}$ para o grupo com dose de 6g e $0,7 + 0,5\text{ng/mL}$ para o grupo com dose de 20g). A quantidade total (ou porcentagem da dose) do cloridrato de butenafina absorvido através da pele para a circulação sistêmica não foi quantificada. Determinou-se que o metabólito primário na urina foi obtido através de hidroxilação na cadeia terminal t-butil lateral.

Em 11 pacientes com *tinea pedis*, a preparação de cloridrato de butenafina foi aplicada nos pacientes até cobrir a área de pele afetada e a área imediatamente adjacente, uma vez ao dia durante 4 semanas, e uma única amostra de sangue foi coletada entre 10 e 20 horas depois da administração, 1, 2 e 4 semanas após o tratamento. A concentração plasmática do cloridrato de butenafina variou de indetectável a $0,3\text{ng/mL}$.

Em 24 pacientes com *tinea cruris* a preparação de cloridrato de butenafina foi aplicada pelos próprios pacientes até cobrir a área de pele afetada e a área imediatamente adjacente, uma vez ao dia durante 2 semanas (dose diária média: $1,3 + 0,2\text{g}$). Uma única amostra de sangue foi coletada entre 0,5 e 65 horas depois da última dose e a concentração plasmática do cloridrato de butenafina variou de indetectável a $2,52\text{ng/mL}$ (média + DP: $0,91 + 0,15\text{ng/mL}$). Quatro semanas depois da interrupção do tratamento, a concentração plasmática do cloridrato de butenafina variou de indetectável até $0,28\text{ng/mL}$.

Microbiologia

O cloridrato de butenafina é um derivado de benzilamina com um modo de ação semelhante ao da classe alilamina de drogas antifúngicas. A hipótese é de que o cloridrato de butenafina age inibindo a epoxidação de escaleno, bloqueando assim a biossíntese de ergosterol, um componente essencial das membranas das células fúngicas. Os derivados de benzilamina, como as alilaminas, agem em um

passo mais inicial na biossíntese de ergosterol do que a classe dos azólicos de drogas antifúngicas. Considerando as similaridades entre as estruturas e características funcionais entre a butenafina e drogas da classe alilamina, um potencial mecanismo anti-inflamatório pode ser compartilhado entre as duas classes. O cloridrato de butenafina demonstra inerente propriedade anti-inflamatória, *in vivo*, conforme demonstrado pela redução da resposta eritematosa cutânea após irradiação UVB. Dependendo da concentração da droga e da espécie do fungo testado, o cloridrato de butenafina age como um agente fungicida tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

O cloridrato de butenafina demonstrou ser ativo contra a maioria das cepas dos seguintes micro-organismos, tanto *in vitro* quanto em infecções clínicas:

Epidermophyton floccosum

Malassezia furfur

Trichophyton mentagrophytes

Trichophyton rubrum

Trichophyton tonsurans

4. CONTRAINDICAÇÕES

TEFIN® Creme é contraindicado em pacientes que apresentam ou que possuem suspeita de sensibilidade ao medicamento ou a qualquer um dos componentes de sua fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos de idade.

Gravidez - Categoria de Risco B - Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

TEFIN® Creme destina-se exclusivamente para uso externo. Caso ocorra desenvolvimento de irritação ou hipersensibilidade com o uso de TEFIN® Creme, o tratamento deverá ser interrompido e deve ser instituída terapia apropriada. O diagnóstico da micose superficial deve ser confirmado por cultura ou por um meio apropriado, exceto para *M. furfur* (anteriormente chamada *P. orbiculare*), ou por exame microscópico direto do tecido epidérmico superficial infectado em uma solução de hidróxido de potássio. Os pacientes sensíveis a antifúngicos da classe alilamina devem usar TEFIN® Creme com cautela, devido à possibilidade de ocorrência de reações cruzadas.

TEFIN® Creme não se destina ao uso oftalmico, oral ou intravaginal.

Gravidez - Categoria de Risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

Gravidez - Doses subcutâneas ou tópicas de cloridrato de butenafina (25 a 50mg/kg/dia) (equivalentes a 5 a 20 vezes a dose sistêmica máxima possível no homem com base em comparação de mg/m²) não foram teratogênicas em ratos e coelhos. Em estudo de teratogenicidade oral em coelhos (80, 200 e 400mg de cloridrato de butenafina kg/dia) (equivalente a 3 a 16 vezes a dose sistêmica máxima possível no homem, com base em comparação de g/m²), não foram observadas malformações externas, viscerais ou esqueléticas relacionadas ao tratamento.

Aleitamento materno - Não se sabe se o cloridrato de butenafina é excretado no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela ao prescrever TEFIN® Creme a mulheres que estejam amamentando. As mães em aleitamento devem evitar a aplicação de TEFIN® Creme nas mamas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade:

Não foram conduzidos estudos de longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico do cloridrato de butenafina na forma de creme. Dois ensaios *in vivo* (teste de mutação bacteriana reversa e teste de aberração cromossômica em linfócitos de hamster chinês) e um estudo *in vivo* (bioensaio em micronúcleo de rato) não revelaram potencial mutagênico nem clastogênico.

Estudos reprodutivos com cloridrato de butenafina, administrado por via subcutânea a ratos na dose de 25mg/kg/dia (seis vezes a dose sistêmica máxima possível no homem com base na dose em mg/m²), a butenafina não produziu nenhum efeito adverso sobre a fertilidade de machos ou fêmeas.

Uso Pediátrico – A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade não foram estudadas. O uso de TEFIN® Creme em pacientes na faixa etária pediátrica de 12 a 16 anos de idade é apoiado pela evidência de estudos adequados e bem controlados em adultos.

Deve-se evitar o uso de TEFIN® Creme com curativos oclusivos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não foram avaliadas sistematicamente as potenciais interações medicamentosas entre TEFIN® Creme e outras drogas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TEFIN® Creme deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

O prazo de validade de TEFIN® Creme é de 24 meses após a data de sua fabricação.

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

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

TEFIN® Creme apresenta-se na forma de creme branco e uniforme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

Pacientes com *Pitiríase versicolor* devem aplicar TEFIN® Creme 1 vez ao dia durante 2 semanas.

No tratamento de *tinea pedis interdigital*, TEFIN® Creme deve ser aplicado 1 vez ao dia durante 4 semanas.

Pacientes com *tinea corporis* ou *tinea cruris* devem aplicar TEFIN® Creme 1 vez ao dia durante 2 semanas.

Em pacientes com *Pitiríase versicolor*, *tinea pedis interdigitais*, *tinea corporis* e *tinea cruris* deve-se aplicar TEFIN® Creme suficiente para cobrir as áreas afetadas e a pele ao redor. Caso o paciente não apresente melhora clínica depois do período de tratamento, devem ser revistos o diagnóstico e a terapia.

MODO DE USAR

Antes do uso, bata levemente a bisnaga em superfície plana e macia com a tampa virada para cima, para que o conteúdo do produto esteja na parte inferior da bisnaga e não ocorra desperdício ao se retirar a tampa.

O paciente deve ser orientado a:

1. Lavar bem as mãos depois de aplicar a medicação na área afetada. Evitar contato com os olhos, nariz, boca e outras mucosas. TEFIN® Creme destina-se exclusivamente para uso externo.
2. Secar bem a(s) área(s) afetada(s) antes da aplicação, se desejar aplicar TEFIN® Creme depois do banho.
3. Usar a medicação pelo tempo recomendado, mesmo que os sintomas tenham melhorado.
4. Informar ao médico se a área de aplicação apresentar sinais de aumento da irritação, eritema, prurido, queimação, bolhas, edema ou secreção.
5. Evitar o uso de curativos oclusivos, exceto se orientado pelo médico.
6. Não utilizar esta medicação para outras doenças que não sejam aquelas para as quais foi indicada. TEFIN® destina-se exclusivamente para uso externo. Não se destina ao uso oftálmico, oral ou intravaginal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ao classificar a frequência das reações, utilizamos os seguintes parâmetros:

- **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 Incomuns: Em um estudo clínico controlado, 9 dos 815 pacientes (aproximadamente 1%) tratados com butenafina creme apresentaram eventos adversos relacionados à pele. Estes incluíram queimação/formigamento, prurido ou piora do quadro clínico. Nenhum paciente tratado com butenafina creme interrompeu o tratamento por causa de um evento adverso. Nos pacientes tratados com placebo, dois de 718 pacientes interromperam por causa de eventos adversos no local do tratamento, um dos quais foi queimação/formigamento grave e prurido no sítio da aplicação.

Reações Comuns: Em estudos clínicos não controlados, as reações adversas mais frequentemente relatadas em pacientes tratados com butenafina creme foram: dermatite de contato, eritema, irritação e prurido, cada um ocorrendo em menos de 2% dos pacientes.

Em testes de provação em mais de 200 indivíduos, não houve nenhuma evidência de sensibilização alérgica de contato tanto com butenafina creme quanto com o placebo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento não são conhecidos casos de superdose com o produto.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5584.0042

Farm. Resp.: Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

Nº do Lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

Prezado Cliente:

Você acaba de receber um produto **Brainfarma Ind. Quím. e Farm. S.A.**

Em caso de alguma dúvida quanto ao produto, lote, data de fabricação, ligue para nosso SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor.



Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

www.neoquimica.com.br



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/06/2014	0489677/14-7	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014	0489677/14-7	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2014	Versão inicial	VP/VPS	Creme 10mg/g
02/07/2014	0522311/14-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/07/2014	0522311/14-3	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/07/2014	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Creme 10mg/g
04/07/2014		10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2014		10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/07/2014	Inclusão do Anexo B do Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula. (“Histórico de Alteração da Bula”).	VP/VPS	Creme 10mg/g