

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUTEFİN %1 krem, 15 g

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 g krem,

#### Etkin madde:

Butenafin hidroklorür 10 mg  
içerir.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Hemen hemen beyaz krem

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Butefin %1 Krem, *M. furfur* (eski adı *P. orbiculare*) kaynaklı tinea (pityriasis) versicolor dermatolojik enfeksiyonunun topikal tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

##### Yetişkinlerde kullanım:

Tinea (pityriasis) versicolor'lu hastalar iki hafta boyunca günde bir kere Butefin uygulamalıdır. Yeterli miktarda Butefin %1 Krem, tinea versicolor'u olan hastaların etkilenen bölgesini ve yakın çevresindeki deriyi kaplayacak şekilde sürülmelidir.

Tedavi döneminden sonra klinik bir iyileşme görülmezse tanı ve tedavi gözden geçirilmelidir.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

##### Çocuklarda kullanım:

12 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkinlik çalışılmamıştır zira tinea versicolor 12 yaş altındaki hastalarda yaygın değildir.

##### Geriyatrik hastalar:

Butefin %1 Krem'in yaşlı hastalardaki kullanımında bir özellik yoktur.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

Butefin %1 Krem, butenafin hidroklorüre veya içindeki bileşenlere karşı hassasiyeti olduğu bilinen veya bundan şüphe duyulan kişilerde kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kullanım sırasında irritasyon veya hassasiyet geliştiği takdirde, tedavi kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Hastalık tanısı uygun bir vasattaki kültürle [*M. furfur* (eski adı *P. orbiculare*) hariç] veya potasyum hidrosit çözeltisinde enfekte yüzeysel epidermal dokunun doğrudan mikroskop incelemesiyle doğrulanmalıdır.

Çapraz reaksiyon ortaya çıkabileceğinden allilamin antifungal ajanlara hassas olduğu bilinen hastalar Butefin %1 Krem'i dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Diğer topikal kremlerle eş zamanlı kullanılmamalıdır

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Butefin %1 Krem, göz ya da mukoz membranlarla temas etmemelidir; kazara temas etmesi durumunda, derhal suyla yıkanmalıdır.

Ürün kesinlikle ağızdan alınmamalıdır. Eller ürün uygulandıktan sonra yıkanmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Butefin %1 Krem'in diğer tıbbi ürünlerle topikal uygulama aracılığıyla bilinen ya da beklenen bir etkileşimi yoktur.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik Kategorisi: C

Hamile ve emziren anneler doktor kontrolü altında kullanılabilir. Doktor tarafından risk/yarar değerlendirilmesi yapıldıktan sonra hamile kadınlarda kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Butenafinin deri altı dozları (organogenez sırasında uygulanan 25 mg/kg/güne dek doz seviyeleri) (vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayanarak tinea versicolor için insanlara önerilen maksimum dozun 0.5 misline eşdeğer) sıçanlarda teratojenik değildir. Tavşanlarda yapılan oral embriyofetal gelişim çalışmasında (organogenez sırasında uygulanan 400 mg butenafin HCl/kg/güne dek doz seviyeleri) (vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayanarak tinea versicolor için insanlara önerilen maksimum dozun 16 misline eşdeğer) tedaviyle alakalı harici, visseral, iskelet malformasyonları veya değişiklikleri gözlemlenmemiştir.

Sıçanlarda yapılan oral peri- ve post-natal gelişim çalışmasında (125 mg butenafin HCl /kg/güne dek doz seviyeleri) (vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayanarak tinea versicolor için insanlara önerilen maksimum dozun 2.5 misline eşdeğer) postnatal sağkalım, F1 nesli (birinci nesil) gelişimi veya sonraki matürasyonları ve fertilité üzerinde tedaviyle ilişkili etkiler gözlemlenmemiştir.

Ancak gebe kadınlarda topikal butenafin uygulaması ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Hayvan üreme çalışmaları her zaman insan yanıtının öngördürücüsü olmadığından bu ilaç sadece bariz bir gereksinim olduğu durumlarda gebelikte kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Butenafin hidroklorürün anne sütüne geçişi ve anne sütü alan çocuğa muhtemel etkileri ile ilgili yeterli çalışma olmadığından, daha fazla veri elde edilene kadar emziren kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Butefin %1 Krem'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın: Yanma/batma, kaşınma, durumun kötüleşmesi, kontakt dermatit, eritem, irritasyon

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Butefin %1 Krem'in topikal uygulaması sonucunda doz aşımı beklenmez.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

**Farmakoterapötik grup:** Diğer Topikal Antifungaller

**ATC Kodu:** D01AE23

Butenafin HCl bir benzilamin türevidir ve etki şekli allilamin sınıfı antifungal ilaçlara benzer. Butenafin HCl'in, skualenin epoksidasyonunu inhibe ederek ve böylece fungal hücre zarlarında temel bir bileşen olan ergosterolün biyosentezini bloke ederek etki ettiği varsayılmaktadır. Benzilamin türevleri, allilaminler gibi, ergosterol biyosentez yolunun azol sınıfı antifungal ilaçlara göre daha erken adımlarında rol oynamaktadır. İlacın konsantrasyonuna ve test edilen mantar türlerine göre butenafin HCl *in vitro* olarak fungisidal veya fungistatik olabilir. Ancak bu *in vitro* verilerin klinik anlamı bilinmemektedir.

Butenafin hidroklorürün aşağıdaki mikroorganizmaların pek çok suşuna karşı hem *in vitro* olarak hem de klinik enfeksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir.

*Epidermophyton floccosum*

*Trichophyton rubrum*

*Malassezia furfur*

*Trichophyton tonsurans*

*Trichophyton mentagrophytes*

#### 5.2. Farmakokinetik özellikler

##### Emilim ve biyoyararlanım:

Sağlıklı deneklerde 14 gün boyunca yapılan bir çalışmada 6 gram Butefin Krem %1, 7 denekte dorsal deriye (3,000 cm<sup>2</sup>) günde bir kere ve 20 gram krem diğer 12 denekte kollar, gövde ve kasık bölgelerine (10,000 cm<sup>2</sup>) günde bir kere uygulanmıştır. Topikal uygulamaların 14. gününün ardından, 6 gram dozun ortalama pik plazma butenafin HCl konsantrasyonu, C<sub>max</sub>'ı 1.4 ± 0.8 ng/mL olmuştur; pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen ortalama süre, T<sub>max</sub> 15 ± 8 saattir; plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki ortalama alan AUC<sub>0-24 saat</sub> 23.9 ± 11.3 ng-saat/mL olarak bulunmuştur. 20 gram doz grubu için, ortalama C<sub>max</sub> 5.0 ± 2.0 ng/mL olup ortalama T<sub>max</sub> 6 ± 6 saattir ve ortalama AUC<sub>0-24 saat</sub> 87.8 ± 45.3 ng-saat/mL olarak bulunmuştur. Plazma

butenafin HCl konsantrasyonlarında bifazik bir azalma gözlemlenmiştir ve yarılanma ömürleri sırasıyla 35 saat ve > 150 saat olarak hesaplanmıştır.

Son dozun uygulanmasından sonraki 72. saatte, ortalama plazma konsantrasyonları 6 gram doz grubu için  $0.3 \pm 0.2$  ng/mL ve 20 gram doz grubu için  $1.1 \pm 0.9$  ng/mL seviyesine düşmüştür. Son dozun uygulanmasından 7 gün sonra plazmada butenafin HCl seviyeleri düşük seviyelerde kalmıştır (ortalama: 6-gram doz grubu için  $0.1 \pm 0.2$  ng/mL ve 20 gram doz grubu için  $0.7 \pm 0.5$  ng/mL).

Tinea pedis'i olan 11 hastada, butenafin HCl krem %1 hastalar tarafından etkilenen bölgeye ve yakın çevresindeki deri bölgesine 4 hafta boyunca günde bir kere uygulanmıştır. Tedaviden sonraki 1, 2 ve 4 haftada, dozlama sonrası 10 ve 20 saat arasında tek kan örneği toplanmıştır. Plazma butenafin HCl konsantrasyonu saptanamaz seviyeler ile  $0.3$  ng/mL arasında değişmiştir.

Tinea cruris'i olan 24 hastada butenafin HCl krem %1 hastalar tarafından etkilenen bölgeye ve yakın çevresindeki deri bölgesine 2 hafta boyunca günde bir kere uygulanmıştır (ortalama günlük doz:  $1.3 \pm 0.2$  g). Son dozdan sonraki 0.5 ve 65 saat arasında tek kan örneği toplanmıştır. Plazma butenafin HCl konsantrasyonu saptanamaz seviyeler ile  $2.52$  ng/mL arasında değişmiştir (ortalama  $\pm$  SD:  $0.91 \pm 0.15$  ng/mL). Tedavi kesildikten dört hafta sonra plazma butenafin HCl konsantrasyonu saptanamaz seviyeler ile  $0.28$  ng/mL arasında değişmiştir.

#### **Dağılım:**

Deriden sistemik dolaşıma emilen toplam butenafin HCl miktarı (veya doz yüzdesi) ölçülememiştir.

#### **Biyotransformasyon:**

İdrardaki primer metabolitin, terminal *t*-bütil yan zincirde hidroksilasyon yoluyla oluştuğu belirlenmiştir.

#### **Eliminasyon:**

İdrardaki primer metabolitin, terminal *t*-bütil yan zincirde hidroksilasyon yoluyla oluştuğu belirlenmiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Aşağıdaki veri sunumlarında, tinea (pityriasis) versicolor'u olan hastalar incelenmiştir. "**Negatif Mikoloji**" terimi deri döküntülerinden hazırlanan KOH preparatlarında hifaların olmaması, yani hiçbir fungal formun görülmemesi veya sadece maya hücrelerinin (blastosporlar) varlığı olarak tanımlanmıştır. "**Etkili Tedavi**" terimi Negatif Mikoloji artı 8. haftada eritem, pul pul dökülme ve kaşıntı için (sıfır ile üç arasındaki ölçekte) total bulgular ve semptomlar skorunun 1'e eş veya daha az olması olarak tanımlanmıştır. "**Tam Kür**" terimi Negatif Mikoloji artı eritem, pul pul dökülme ve kaşıntı için bulgu/semptom skorunun sıfır olması olarak tanımlanmıştır.

İki ayrı çalışma, tinea (pityriasis) versicolor tedavisinde 2 hafta boyunca günde bir kere uygulanan %1 butenafin hidroklorür içeren krem ile vehikülü karşılaştırmıştır. Hastalar 2 hafta boyunca tedavi edilmiş ve tedavi sonrasındaki 2 (Hafta 4) ve 6. (Hafta 8) haftalarda değerlendirilmiştir. Pozitif başlangıç KOH olan ve ilaç dağıtılan tüm denekler aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi "tedavi niyetli" analize dahil edilmişlerdir. Çalışma 31'de Etkili Tedavi için istatistiksel bir anlama (%1 butenafin hidroklorür içeren krem ve vehikül) erişilmiştir ancak tedavi sonrası 6. haftada Tam Kür için istatistiksel anlama erişilmemiştir. Çalışma 32'de marjinal istatistiksel anlam ( $p=0.051$ ) (%1 butenafin hidroklorür içeren krem ve vehikül) Etkili Tedavi için erişilmiştir ancak tedavi sonrası 6. haftada Tam Kür için istatistiksel anlama erişilmemiştir. Bu iki kontrollü çalışmanın verileri aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

Pivotal klinik çalışmalarda yanıt verenlerin oranı (%) (randomize edilen tüm hastalar)

Hasta Yanıt Kategorisi	Hafta @	Çalışma 31		Çalışma 32	
		Butenaftin	Vehikül	Butenaftin	Vehikül
Tam Kür*	2	41/87 (%47)	11/40 (%28)	29/85 (%34)	12/41 (%29)
	4	43/86 (%50)	15/42 (%36)	36/83 (%43)	13/41 (%32)
	8	44/87 (%51)	15/42 (%36)	30/86 (%35)	10/43 (%23)
	2	56/87 (%64)	16/40 (%40)	46/85 (%54)	16/41 (%39)
Etkili Tedavi**	4	50/86 (%58)	19/42 (%45)	45/83 (%54)	16/41 (%39)
	8	48/87 (%55)	15/42 (%36)	37/86 (%43)	11/43 (%26)
Negatif Mikoloji***	2	57/87 (%66)	20/40 (%50)	57/85 (%67)	21/41 (%51)
	4	51/86 (%59)	20/42 (%48)	52/83 (%63)	18/41 (%44)
	8	48/87 (%55)	15/42 (%36)	43/86 (%50)	12/43 (%28)

@ Hafta 2 (tedavi sonu), Hafta 4 (tedavi sonrası 2. hafta), ve Hafta 8 (tedavi sonrası 6. hafta)

\*Negatif Mikoloji: artı eritem, pul pul dökülme ve kaşıntı yokluğu

\*\*Negatif Mikoloji: artı eritem, pul pul dökülme ve kaşıntı olmaması veya minimal derecede olması

\*\*\*deri döküntüsünden hazırlanan KOH preparatında hifaların olmaması, yani hiçbir fungal formun görülmemesi veya sadece maya hücrelerinin (blastosporlar) varlığı

Tinea (pityriasis) versicolor, *Malassezia furfur* (eski ismi *Pityrosporum orbiculare*) kaynaklı, tüsüz derideki yüzeysel, kronik olarak tekrarlayıcı bir enfeksiyondur. Komensal organizma normal deri florasının bir parçasıdır. Hassas bireylerde hastalık gövdede hiperpigmente veya hipopigmente yamalara yol açabilir ve bunlar boyna, kollara ve uyluğun üst taraflarına yayılabilir. Enfeksiyonun tedavisi, etkilenen bölgelerin pigmentlerinin hemen düzelmesini sağlamayabilir. Başarılı tedavinin ardından pigmentlerin normalleşmesi değişebilmekte ve bireyin cilt tipine ve tesadüfi güneş maruziyetlerine göre bu süre ayları bulabilmektedir. Enfeksiyonun rekürrens oranı değişebilmektedir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol  
Trianol amin  
Gliserin  
Setil alkol  
Stearyl alkol  
Polisorbat 60  
Isopropil miristat  
Deiyonize su

### 6.2. Geçimsizlikler

Uygulama dışıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PP kapak ile kapatılmış alüminyum tüplerde pazarlanmaktadır.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı: Berko İlaç ve Kimya San. A.Ş.  
Adresi: Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul  
Telefon: 0216 456 65 70 Pbx  
Faks: 0216 456 65 79  
e-mail: [info@berko.com.tr](mailto:info@berko.com.tr)

## **8. RUHSAT NUMARASI**

241/27

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 08.03.2012  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**