
BULA PARA O PACIENTE

TEFIN*
cloridrato de butenafina
creme 1%

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

TEFIN Creme 1% apresenta-se em embalagem contendo 1 bisnaga de 20 g.

Para uso dermatológico

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (acima de 12 anos)

Cada grama de TEFIN contém 10 mg de cloridrato de butenafina.
Componentes inativos: 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.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TEFIN é uma preparação tópica antifúngica para a pele utilizada no tratamento de diversas micoses.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

TEFIN é indicado para o tratamento de micoses superficiais da pele, como: pitíriase versicolor (micose de praia), *tinea pedis* (pé-de-atleta), *tinea corporis* (micose do corpo) e *tinea cruris* (micose da virilha).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contra-indicações

Não utilize TEFIN se você já teve alergia ou alguma reação incomum a qualquer um dos componentes da fórmula do produto.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária abaixo de 12 anos de idade, incluindo recém-nascidos e prematuros.

Advertências

TEFIN só deve ser aplicado externamente. Deve-se evitar o contato com os olhos, nariz, boca e outras mucosas.

TEFIN não se destina ao uso oftálmico, oral ou intravaginal.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Uso durante a gravidez – A segurança para o uso tópico de antifúngicos durante a gravidez e a amamentação não está estabelecida.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Precauções

TEFIN destina-se exclusivamente para uso externo. Caso ocorra desenvolvimento de irritação ou sensibilidade com o uso de TEFIN, o médico deverá ser comunicado.

Os pacientes sensíveis a antifúngicos da classe alilamina devem usar TEFIN com cautela, devido à possibilidade de ocorrência de reações cruzadas.

Interações medicamentosas

Até o momento não são conhecidas interações de TEFIN com outros medicamentos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

TEFIN deve ser aplicado sobre a pele afetada e sobre a área imediatamente ao redor da seguinte maneira:

- No caso de pitiríase versicolor: aplicar uma vez ao dia, durante duas semanas.
- No tratamento de *tinea pedis* interdigital (pé-de-atleta): aplicar uma vez ao dia, durante 4 semanas.
- No tratamento de *tinea corporis* (micose do corpo) ou *tinea cruris* (micose da virilha): aplicar TEFIN uma vez ao dia, durante duas semanas.

Para a correta utilização de TEFIN, devem-se seguir as seguintes recomendações:

1. Lavar bem as mãos depois de aplicar a medicação na área afetada. Evitar contato com os olhos, nariz, boca e outras mucosas. TEFIN destina-se exclusivamente para uso externo.
2. Secar bem a(s) área(s) afetada(s) antes da aplicação, se desejar aplicar TEFIN 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 (vermelhidão), prurido (coceira), queimação, bolhas, edema (inchaço) 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.

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

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Foram relatadas as seguintes reações adversas relacionadas ao TEFIN: queimação/formigamento, prurido (coceira), dermatite de contato, eritema (vermelhidão) e irritação.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Até o momento não foram relatados casos de superdose com o produto. Em caso de superdose procure orientação médica.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TEFIN deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

O prazo de validade de TEFIN é de 24 meses e encontra-se gravado na embalagem externa. Em caso de vencimento, inutilize o produto.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacocinética

Em um estudo conduzido em indivíduos saudáveis durante 14 dias, 6 g da preparação do cloridrato de butenafina na forma de creme foram aplicados uma vez ao dia no dorso da pele (3.000 cm²) de 7 indivíduos e 20 g foram aplicados uma vez ao dia nos braços, no tronco e na região inguinal (10.000 cm²) de outros 12 indivíduos. Depois de 14 dias de tratamento, o grupo com dose de 6 g apresentou uma média de concentração plasmática máxima, $C_{\text{máx}}$, de $1,4 \pm 0,8$ ng/mL com um $T_{\text{máx}}$, de 15 ± 8 horas.

No grupo com dose de 20 g, a média $C_{\text{máx}}$ foi de $5,0 \pm 2,0$ ng/mL, com uma média $T_{\text{máx}}$ de 6 ± 6 horas e média AUC_{0-24h} de $87,8 \pm 45,3$ 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 para $0,3 \pm 0,2$ ng/mL para o grupo com dose de 6 g e $1,1 \pm 0,9$ ng/mL para o grupo com dose de 20 g. Baixos níveis de cloridrato de butenafina permaneceram no plasma 7 dias após a aplicação da última dose (média: $0,1 \pm 0,2$ ng/mL para o grupo com dose de 6 g e $0,7 \pm 0,5$ ng/mL para o grupo com dose de 20 g). 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 pelos 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 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: $1,3 \pm 0,2$ 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 ng/mL (média \pm DP: $0,91 \pm 0,15$ ng/mL). Quatro semanas depois da interrupção do tratamento, a concentração plasmática do cloridrato de butenafina variou de indetectável até 0,28 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 de membranas de 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, potencial mecanismo antiinflamatório pode ser compartilhado entre as duas classes. O cloridrato de butenafina demonstra inerente propriedade antiinflamatória, *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 microorganismos, tanto *in vitro* quanto em infecções clínicas:

Epidermophyton floccosum

Malassezia furfur

Trichophyton mentagrophytes

Trichophyton rubrum

Trichophyton tonsurans.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tinea Pedis interdigital

Administração uma vez ao dia durante 4 semanas

Os dados a seguir referem-se a um estudo realizado com pacientes com *tinea pedis* interdigital na ausência de *tinea pedis* tipo mocassim e onicomicose. O termo "Cura Micológica" é definido como KOH e cultura negativos. O termo "Tratamento Eficaz" diz respeito a pacientes que apresentaram uma "Cura Micológica" e uma avaliação Global pelo Investigador de "Excelente" (80 a 99% de melhora) ou "Curado" (100% de melhora). O termo "Cura Total" diz respeito a pacientes que apresentavam uma "Cura Micológica" e uma Avaliação Global pelo Investigador de "Curado" (100% de melhora).

Os dados dos dois estudos controlados em que a preparação do cloridrato de butenafina na forma de creme foi aplicada uma vez ao dia durante 4 semanas foram compilados na tabela a seguir. Os pacientes foram tratados durante 4 semanas e avaliados 4 semanas após o tratamento.

Tinea Pedis Interdigital: esquema de administração de 4 semanas

Categoria de Evolução do Paciente	SEMANA 4 (Final de Tratamento)		SEMANA 8 (4 semanas após o tratamento)	
	Butenafina	Placebo	Butenafina	Placebo
Cura Micológica	89% (83/93)	57% (51/90)	90% (66/73)	38% (25/66)
Tratamento Eficaz	57% (53/93)	28% (25/90)	74% (54/73)	26% (17/66)
Cura Total	15% (14/93)	8% (7/90)	25% (18/73)	9% (6/66)

Tinea Corporis e Tinea Cruris

Os dados a seguir referem-se a um estudo realizado, com pacientes apresentando *tinea corporis* ou *tinea cruris*. O termo "Cura Micológica" é definido como KOH e cultura negativos. O termo "Tratamento Eficaz" diz respeito a pacientes que apresentaram uma "Cura Micológica" e uma Avaliação Global pelo Investigador de "Excelente" (90% a 99% de melhora) ou "Curado" (100% de melhora). O termo "Cura Total" diz respeito a pacientes que apresentavam uma "Cura Micológica" e uma Avaliação Global pelo Investigador de "Curado" (100% de melhora).

Estudos separados compararam a preparação do cloridrato de butenafina na forma de creme ao veículo aplicado uma vez ao dia, durante 2 semanas no tratamento de *tinea corporis* e *tinea cruris*. Os pacientes foram tratados durante 2 semanas e avaliados 4 semanas após o tratamento. Todos os indivíduos com exame basal positivo (incluindo cultura e KOH positivos) e que receberam a medicação foram incluídos na análise de "intenção de tratamento modificada", mostrada na tabela seguinte. A significância estatística (TEFIN *versus* placebo) foi atingida para todas as categorias de evolução de pacientes na Semana 2 (final de tratamento) e Semana 6 (4 semanas após o tratamento).

Tinea Corporis

Categoria de Evolução do Paciente	SEMANA 2 (Final de Tratamento)		SEMANA 6 (4 semanas após o tratamento)	
	Butenafina	Placebo	Butenafina	Placebo
Cura Micológica	88% (37/42)	28% (10/36)	88% (37/42)	17% (6/36)
Tratamento Eficaz	60% (25/42)	17% (6/36)	81% (34/42)	14% (5/36)
Cura Total	31% (13/42)	3% (1/36)	67% (28/42)	14% (5/36)

*Micologia negativa mais ausência de eritema, descamação e prurido.

** Micologia negativa mais envolvimento ausente ou mínimo de eritema, descamação ou prurido.

*** Ausência de hifas em uma preparação de KOH de raspado de pele, isto é, não se observaram fungos ou apenas presença de blastóporos.

Pitíriase versicolor é uma infecção superficial, cronicamente recorrente da pele glabra, provocada pela *Malassezia furfur* (anteriormente *Pityrosporum orbiculare*). O organismo comensal é parte da flora normal da pele. Em indivíduos susceptíveis, a condição pode dar origem a manchas hiper ou hipopigmentadas do tronco, que podem se estender ao pescoço, braços e parte superior das coxas. O tratamento da infecção pode não resultar imediatamente em restauração do pigmento dos sítios afetados. A normalização do pigmento depois da terapia bem sucedida é variável e pode levar meses, dependendo do tipo de pele do indivíduo e da exposição eventual ao sol. A taxa de recorrência da infecção é variável.

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Não foram conduzidos estudos a longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico do cloridrato de butenafina na forma de creme. Dois ensaios *in vitro* (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 nenhum potencial mutagênico nem clastogênico.

Em estudos reprodutivos subcutâneos em ratos com 25 mg/kg/dia (6 vezes a dose sistêmica máxima possível no homem com base em comparação de mg/m²), a butenafina não produziu nenhum efeito adverso sobre a fertilidade de machos ou fêmeas.

INDICAÇÕES

Indicado para micoses superficiais da pele, como: pitíriase versicolor, *tinea pedis*, *tinea corporis* e *tinea cruris*.

CONTRA-INDICAÇÕES

TEFIN é contra-indicado em pacientes que apresentam ou que possuem suspeita de sensibilidade ao medicamento ou a qualquer um dos componentes de sua fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Cuidados de conservação – Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Modo de usar – Seguir as instruções do item POSOLOGIA.

POSOLOGIA

Pacientes com Pitíriase versicolor devem aplicar TEFIN uma vez ao dia durante duas semanas.

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

Pacientes com *tinea corporis* ou *tinea cruris* devem aplicar TEFIN uma vez ao dia durante duas semanas. Em pacientes com Pitíriase versicolor, *tinea pedis* interdigital, *tinea corporis* e *tinea cruris* deve-se aplicar TEFIN 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:

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 destina-se exclusivamente para uso externo.
2. Secar bem a(s) área(s) afetada(s) antes da aplicação, se desejar aplicar TEFIN 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.

ADVERTÊNCIAS

TEFIN destina-se exclusivamente para uso externo. Caso ocorra desenvolvimento de irritação ou sensibilidade com o uso de TEFIN, o tratamento deverá ser interrompido e deve ser instituída terapia apropriada. O diagnóstico da doença 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 com cautela, devido à possibilidade de ocorrência de reações cruzadas.

TEFIN não se destina ao uso oftálmico, oral ou intravaginal.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Gravidez – Doses subcutâneas ou tópicas de cloridrato de butenafina (25 a 50 mg/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 400 mg de cloridrato de butenafina kg/dia) (equivalente a 3 a 16 vezes a dose sistêmica máxima possível no homem, com base em comparação de mg/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 a mulheres que estejam amamentando. As mães em aleitamento devem evitar a aplicação de TEFIN nas mamas.

Categoria B para a gravidez segundo FDA (Food and Drug Administration).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Em um estudo clínico controlado, 9 dos 815 pacientes (aproximadamente 1%) tratados com TEFIN apresentaram eventos adversos relacionados à pele. Estes incluíram queimação/formigamento, prurido ou piora do quadro clínico. Nenhum paciente tratado com TEFIN 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. Em estudos clínicos não-controlados, as reações adversas mais freqüentemente relatadas em

pacientes tratados com TEFIN foram: dermatite de contato, eritema, irritação e prurido, cada um ocorrendo em menos de 2% dos pacientes.

Em testes de provocação em mais de 200 indivíduos, não houve nenhuma evidência de sensibilização alérgica de contato com TEFIN como com o placebo.

Atenção: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.

SUPERDOSE

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

ARMAZENAGEM

TEFIN deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

DIZERES LEGAIS

MS 1.5584.0042.002-2

Farm. Resp.: Rafaela de Freitas Peixoto CRF-RJ 6224

BRAINFARMA (logo)

BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA.
Estrada dos Bandeirantes, 3191 – Parte I – Rio de Janeiro – RJ.
CNPJ: 05.161.069/0001-10 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

MANTECORP IND. QUIM. E FARMACÊUTICA LTDA.
Estrada dos Bandeirantes, 3091 – Rio de Janeiro – RJ.
CNPJ: 33.060.740/0001-72 – Indústria Brasileira

Brainfarma Central de Atendimento 0800.7708422
atendimento@brainfarma.com.br

Tef7/abr/07
PI-Mentax

O número do lote, a data de fabricação e o término do prazo de validade estão gravados na embalagem externa deste produto.