

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BUTEGAL % 1 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 g krem,

Etkin madde:

Butenafin hidroklorür 10 mg
içerir.

Yardımcı Maddeler:

Setil alkol 40 mg
Stearil alkol 66,7 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Hemen hemen beyaz krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BUTEGAL, *M. furfur* (eski adı *P. orbiculare*) kaynaklı tinea (pityriasis) versicolor, interdigital tinea pedis, tinea corporis, *E. floccosum*, *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* ve *T. tonsurans* kaynaklı tinea cruris dermatolojik enfeksiyonların topikal tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İnterdigital tinea pedis tedavisinde BUTEGAL 7 gün boyunca günde iki kere veya 4 hafta süre ile günde bir kere uygulanmalıdır. Tinea (pityriasis) versicolor, tinea corporis veya tinea cruris'li hastalar iki hafta boyunca günde bir kere BUTEGAL uygulamalıdır. Yeterli miktarda BUTEGAL, hastaların etkilenen bölgesini ve yakın çevresindeki deriyi kaplayacak şekilde sürülmelidir.

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

Uygulama şekli:

Topikal olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin ilave bir bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altındaki pediyatrik hastalarda güvenlilik ve etkililik çalışılmamıştır zira tinea versicolor 12 yaş altındaki hastalarda yaygın değildir.

Geriyatrik popülasyon:

BUTEGAL'in yaşı hastalarda kullanımına ilişkin ilave bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

BUTEGAL, butenafin hidroklorüre veya içindeki bileşenlere karşı hassasiyeti olduğu bilinen veya bundan şüphe duyulan kişilerde kontrendikedir.

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kullanım sırasında iritasyon 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 hidroksit çözeltisinde enfekte yüzeysel epidermal dokunun doğrudan mikroskop incelemesiyle doğrulanmalıdır.

Çapraz reaksiyon ortaya çıkabileceğinden allilamin antifungal ajanlara hassas olduğu bilinen hastalar BUTEGAL'i dikkatli bir şekilde kullanmalıdır.

Diğer topikal kremlerle eş zamanlı kullanılmamalıdır.

BUTEGAL, göz ya da mukoz membranlarla temas etmemelidir; kazara temas etmesi durumunda derhal suyla yıkanmalıdır.

Ürün kesinlikle ağızdan alınmamalıdır. Eller ürün uygulandıktan sonra yıkanmalıdır.

BUTEGAL setil alkol ve stearyl alkol içerdiğinden, lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

BUTEGAL'in diğer tıbbi ürünlerle topikal uygulama aracılığıyla bilinen ya da beklenen bir etkileşimi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri mevcut değildir.

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BUTEGAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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 yanıtı için bir öngörü oluşturmadığından 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.

Üreme yeteneği /Fertilité

Veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BUTEGAL'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Belirtilen istenmeyen etkiler, aşağıdaki kurala göre sınıflandırılmıştır:

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Bu belge, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TÜHEM) tarafından hazırlanmıştır. Güvenli elektronik imza ile yapılmıştır. Dokümanın doğruluğunu kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza adresi: ilac@tutak.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 33 99).
Bu belge, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TÜHEM) tarafından hazırlanmıştır. Güvenli elektronik imza ile yapılmıştır. Dokümanın doğruluğunu kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza adresi: ilac@tutak.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 33 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

BUTEGAL'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

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı deneklerde 14 gün boyunca yapılan bir çalışmada 6 gram BUTEGAL, 7 denekte dorsal deriye (3.000 cm²) günde bir kere ve 20 gram krem diğer 12 denekte kollar, gövde ve kasık bölgelerine (10.000 cm²) günde bir kere uygulanmıştır. Topikal uygulamaların 14. gününün ardından, 6 gram dozun ortalama pik plazma butenafin HCl konsantrasyonu, C_{maks}'ı 1,4 ± 0,8 ng/mL olmuştur; pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen ortalama süre, T_{maks} 15 ± 8 saattir; plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki ortalama alan EAA_{0-24 saat} 23,9 ± 11,3 ng-saat/mL olarak bulunmuştur. 20 gram doz grubu için, ortalama C_{maks} 5 ± 2 ng/mL olup ortalama T_{maks} 6 ± 6 saattir ve ortalama EAA_{0-24 saat} 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 ± 0,2 ng/mL ve 20 gram doz grubu için 1,1 ± 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 ± 0,2 ng/mL ve 20 gram doz grubu için 0,7 ± 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.

Bu belge 5079 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre elektronik imza ile oluşturulmuştur. Dokümanın doğruluğunu kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0ZmxXM0FvRG83SHY3Z1AxYnUy

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) ölçülemediği görülmüştür.

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 güvenlilik 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	
		Butenafin	Vehikül	Butenafin	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)
Etkili Tedavi**	2	56/87 (%64)	16/40 (%40)	46/85 (%54)	16/41 (%39)
	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)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak onaylanmıştır. Dokümanın doğruluğunu <https://www.tic.gov.tr/saglik-ticaret-his> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza ağı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : IS3k0ZmxXM0EYRG83SHY3Z1AxYnUy

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

Hasta Yanıt Kategorisi	Hafta@	Çalışma 31		Çalışma 32	
		Butenafin	Vehikül	Butenafin	Vehikül
	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
Sorbitan monostearat
Setil palmitat 95
Çinko oksit
Sodyum hidroksit
Setil alkol
Stearil alkol
Polisorbat 60
İsopropil miristat
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Uygulama dışıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE kapak ile kapatılmış 15 g ve 30 g'lık alüminyum tüplerde pazarlanmaktadır.

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titek-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli Elektronik İmza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu: 455K0ZnXAM0PvRG83SHF32FAZ1nUy

“Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Berat Beran İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
0 216 456 65 70 (Pbx)
0 216 456 65 79 (Faks)
info@beratberan.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/710

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ