RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PEVARYL 1% crema vaginale
PEVARYL 50 mg ovuli
PEVARYL 150 mg ovuli
PEVARYL 150 mg ovuli a rilascio prolungato
PEVARYL 1% soluzione cutanea per genitali esterni

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PEVARYL 1% crema vaginale
100 g di crema vaginale contengono:
principio attivo: econazolo nitrato 1g

Eccipienti con effetto noto
Questo medicinale contiene idrossianisolo butilato e acido benzoico

PEVARYL 50 mg ovuli
1 ovulo contiene:
principio attivo: econazolo nitrato 50 mg

PEVARYL 150 mg ovuli
1 ovulo contiene:
principio attivo: econazolo nitrato 150 mg

PEVARYL 150 mg ovuli a rilascio prolungato
1 ovulo a rilascio prolungato contiene:
principio attivo: econazolo nitrato micronizzato 150 mg

PEVARYL 1% soluzione cutanea per genitali esterni
100 ml di soluzione cutanea per genitali esterni contengono:
principio attivo: econazolo 1,033 g

Eccipienti con effetto noto
Questo medicinale contiene alcool benzilico e linalolo (come fragranza nel profumo)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema vaginale; ovuli; ovuli a rilascio prolungato; soluzione cutanea per genitali esterni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Micosi vulvovaginali
Balanitis micotica

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Donne

Crema vaginale:
1 applicatore (5 cc) riempito di crema vaginale inserito in vagina per 15 giorni ogni sera prima di coricarsi. Il trattamento deve essere protratto anche dopo la scomparsa dei disturbi soggettivi (prurito, leucorrea).

Ovuli da 50 mg
1 ovulo introdotto profondamente in vagina, preferibilmente in posizione supina, ogni sera per 15 giorni.
Il trattamento deve essere protratto anche dopo la scomparsa dei disturbi soggettivi (prurito, leucorrea).

Ovuli da 150 mg:
1 ovulo introdotto profondamente in vagina, preferibilmente in posizione supina, ogni sera per tre giorni consecutivi. In caso di recidiva o nel caso che dopo una settimana dal trattamento l'esame colturale di controllo risulti positivo, andrà ripetuto un secondo ciclo di terapia.

Ovuli a rilascio prolungato da 150 mg:
la terapia prevede il trattamento di un giorno e consiste nell'introdurre profondamente in vagina, preferibilmente in posizione supina, un ovulo alla mattina e uno alla sera.

Soluzione cutanea per genitali esterni: questa forma farmaceutica è un idoneo complemento alla terapia con ovuli o crema vaginale. Detergere i genitali esterni con 10 cc (1 dose) di soluzione disciolti in acqua calda. Il trattamento può essere effettuato una o due volte al giorno.

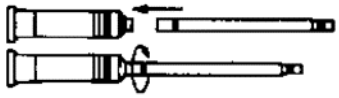
Uomini

Lavare e asciugare il pene e poi applicare la crema sul glande e prepuzio una volta al giorno per 15 giorni consecutivi.

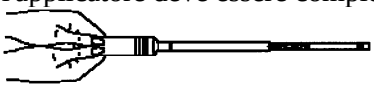
Modalità d'uso

Crema
Riempire l'applicatore:

1. Rimuovere il tappo dal tubo.
2. Utilizzare la punta sulla parte superiore del tappo per forare l'opercolo sul tubo.
3. Avviti l'applicatore sul tubo.



4. Premere il tubo dal basso e riempire l'applicatore finché il pistone non si arresta. Se il pistone offre una certa resistenza, tirarlo delicatamente. Salvo diversa prescrizione del medico, l'applicatore deve essere completamente riempito.



5. Svitare l'applicatore dal tubo. Riporre il tappo sul tubo.

Usare l'applicatore:

1. In posizione distesa, tenga le ginocchia piegate ed allargate.
2. Tenendo l'applicatore alla fine della cannula, introduca l'applicatore riempito in vagina finché lo sente comodo.
3. Spingere lentamente il pistone per rilasciare la crema in vagina.
4. Rimuovere l'applicatore dalla vagina e buttarlo via (ma non dentro il gabinetto).

Bambini (2-16 anni)
La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita.

Anziani
Non ci sono dati sufficienti sull'uso di PEVARYL nei pazienti anziani con età superiore ai 65 anni.

4.3. **Controindicazioni**
Pevaryl è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

4.4. **Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**
Pevaryl Crema vaginale ed Ovuli sono solo per uso intra-vaginale. Pevaryl non è per uso oftalmico o orale.
L'uso contemporaneo di preservativi in lattice o diaframmi con preparati antimicrobici vaginali può diminuire l'efficacia del contraccettivo in lattice. Pertanto, prodotti come PEVARYL non devono essere usati insieme a diaframmi o preservativi in lattice. Pazienti che utilizzano spermicidi devono consultare il proprio medico poiché ogni trattamento vaginale locale può rendere inattivo lo spermicida.
PEVARYL non deve essere usato insieme con altri prodotti per il trattamento, interno od esterno, dei genitali.
Nel caso dovessero verificarsi marcata irritazione o sensibilizzazione, il trattamento deve essere interrotto.
Pazienti sensibili agli imidazoli possono risultare sensibili all'econazolo nitrato.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

PEVARYL 1% crema vaginale contiene idrossianisolo butilato. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose.

PEVARYL 1% crema vaginale contiene acido benzoico. Questo medicinale contiene 10 mg di acido benzoico in ogni applicatore equivalente a 2 mg/ g di crema.
L’acido benzoico può causare irritazione locale.

PEVARYL 1% soluzione cutanea per genitali esterni contiene alcool benzilico.
Questo medicinale contiene 10, 33 mg di alcool benzilico per dose (10 cc) che è equivalente a 1, 03 mg/ ml di soluzione.
L’alcool benzilico può causare reazioni allergiche.
L’alcool benzilico può causare lieve irritazione locale.

PEVARYL 1% soluzione cutanea per genitali esterni contiene linalolo.
Questo medicinale contiene fragranza con linalolo. Il linalolo può causare reazioni allergiche.

4.5. **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**
Econazolo è un noto inibitore dei citocromi CYP3A4 e CYP2C9. Nonostante la limitata disponibilità sistemica del prodotto dopo l'applicazione vaginale (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche) possono verificarsi interazioni clinicamente rilevanti che sono state riportate in pazienti in terapia con anticoagulanti orali. Nei pazienti che assumono anticoagulanti orali come warfarin o acenocumarolo occorre usare cautela e l’effetto anticoagulante deve essere monitorato. Un aggiustamento del dosaggio del farmaco anticoagulante orale può essere necessario durante il trattamento con econazolo e dopo la sua interruzione.

4.6. **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A causa dell'assorbimento vaginale, PEVARYL non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza a meno che il medico non lo consideri necessario per la salute della paziente. PEVARYL può essere utilizzato durante il secondo ed il terzo trimestre se i potenziali benefici superano i possibili rischi per il feto.

Allattamento

Dopo somministrazione orale di econazolo nitrato in ratte in allattamento, l'econazolo e i suoi metaboliti sono stati escreti nel latte e sono stati trovati nei piccoli. Non è noto se econazolo nitrato sia escreto nel latte umano.

Utilizzare PEVARYL con cautela nelle pazienti in allattamento.

Fertilità

I risultati derivanti dagli studi sulla riproduzione condotti negli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7. **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nessuno noto.

4.8. **Effetti indesiderati**

La sicurezza delle formulazioni ginecologiche di Pevaryl è stata valutata su 3630 pazienti in 32 studi clinici.

Sulla base dei dati di sicurezza raccolti da questi studi clinici, le reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reactions, ADRs) più comunemente riportate (incidenza ≥ 1%), sono state (con incidenza%): prurito (1,2%) e sensazione di bruciore della cute (1,2%)

La tabella qui di seguito riporta le ADRs delle formulazioni ginecologiche di PEVARYL, derivanti sia da studi clinici sia dall'esperienza post-marketing, incluse le reazioni avverse già riportate sopra.

Le frequenze sono riportate in accordo alla seguente convenzione: Molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100, <1/10); Non comune (≥1/1.000, <1/100); Rara (≥1/10.000, <1/1.000); Molto rara (<1/10.000), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni Avverse da Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	**Reazioni avverse da farmaco**			
	Frequenza			
	Comune	**Non comune**	**Rara**	**Non Nota**
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, Sensazione di bruciore della cute	Rash	Eritema	Angioedema, Orticaria, Dermatite da contatto, Esfoliazione della

				cute
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Sensazione di bruciore vulvovaginale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Dolore al sito di applicazione, Irritazione al sito di applicazione, Gonfiore al sito di applicazione

Inoltre, sono stati segnalati casi di reazioni allergiche locali.
Con la soluzione cutanea, in particolare, possono verificarsi fenomeni di sensibilizzazione locale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. **Sovradosaggio**

Eventi avversi associati a sovradosaggio o uso improprio di PEVARYL dovrebbero essere coerenti con le reazioni avverse al farmaco elencate nel paragrafo 4.8 (Effetti indesiderati).

Pevaryl è solo per uso topico. Nel caso di ingestione accidentale, trattare con terapia sintomatica. Se il prodotto viene accidentalmente applicato sugli occhi, lavare con acqua pulita o salina e consultare un medico se i sintomi persistono.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: Antimicotici ginecologici: derivati imidazolici - Codice ATC: G01AF05.

Meccanismo d'azione
L'econazolo nitrato agisce danneggiando le membrane cellulari fungine aumentandone la permeabilità. Le membrane sub-cellulari nel citoplasma vengono danneggiate. Il sito di azione è molto probabilmente la frazione degli acidi grassi insaturi della membrana fosfolipidica.

Effetti farmacodinamici
Microbiologia
Econazolo ha dimostrato un'attività antimicotica ad ampio spettro verso dermatofiti, lieviti e muffe. E' stata inoltre dimostrata un'azione clinicamente rilevante verso i batteri Gram-positivi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento sistemico di econazolo è basso dopo l'applicazione vaginale.
Distribuzione

L'econazolo e/o i suoi metaboliti nella circolazione sistemica si legano ampiamente (>98%) alle proteine sieriche.

Biotrasformazione
L'econazolo che raggiunge il circolo sistemico, viene ampiamente metabolizzato tramite ossidazione dell'anello imidazolico seguito da O-dealchilazione e glucoronazione.

Eliminazione
L'econazolo e i suoi metaboliti vengono eliminati per via renale e fecale.

5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti a esposizioni considerate sufficientemente superiori rispetto alla massima esposizione nell'uomo.

Gli studi di tossicità acuta mostrano un ampio margine di sicurezza. In studi di tossicità a dosi ripetute, ad alto dosaggio (50 mg/kg/giorno) il fegato è stato identificato come organo bersaglio con tossicità minima e guarigione completa.

Non è stata notata significativa tossicità a livello topico, fototossicità, irritazione cutanea locale, irritazione vaginale o sensibilizzazione. E' stata osservata una lieve irritazione oculare.

Carcinogenesi/Mutagenesi
Non sono stati condotti studi di carcinogenesi per via del breve periodo di somministrazione proposto in una via che potrebbe portare allo sviluppo di formazioni tumorali.
In vari test si è avuta assenza o limitata presenza di effetti genotossici (deviazioni cromosomiche strutturali).
Tossicità riproduttiva
I risultati degli studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva.

Fertilità
I risultati degli studi sulla riproduzione con econazolo non hanno mostrato effetti sulla fertilità.

Gravidanza
Una bassa sopravvivenza neonatale e tossicità fetale sono stati associati solo alla tossicità materna. Negli studi condotti su animali, l'econazolo nitrato non ha mostrato effetti teratogeni ma embriotossici e fetotossici nei roditori alla dose sottocutanea materna di 20 mg/kg/giorno e alla dose orale materna di 10 mg/kg/giorno. Il significato di questi dati nell'uomo non è noto.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1. **Elenco degli eccipienti**

Crema vaginale: miscela di esteri dell'acido stearico con glicoli; miscela di acidi grassi con macrogol; olio di vaselina; **idrossianisolo butilato**; **acido benzoico**; acqua depurata.

Ovuli 50 mg: miscela di trigliceridi sintetici; miscela di gliceridi sintetici.

Ovuli 150 mg: miscela di trigliceridi sintetici; miscela di gliceridi sintetici.

Ovuli a rilascio prolungato 150 mg: polisaccaride galattomannano; silice colloidale; miscela di trigliceridi di acidi grassi saturi; miscela di trigliceridi sintetici; **stearil eptanoato**.

Soluzione cutanea per genitali esterni: polisorbato 20; **alcool benzilico**; sorbitan monolaurato; acido N-[2-idrossietil] -N-[2-(laurilamino) -etil] -aminoacetico sale sodico del 3,6,9-triossadocosilsolfato; macrogol 6000 distearato; acido lattico; **profumo n.4074**; acqua depurata.

6.2. **Incompatibilità**
Nessuna nota

6.3. **Periodo di validità**
Crema vaginale: 2 anni
50 mg ovuli: 3 anni
150 mg ovuli: 3 anni
150 mg ovuli a rilascio prolungato: 3 anni
1% soluzione cutanea per genitali esterni: 3 anni

6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**
Ovuli e ovuli a rilascio prolungato: non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Crema vaginale: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5. **Natura e contenuto del contenitore**
1% crema vaginale - tubo in alluminio da 78 g + 16 applicatori monouso
50 mg ovuli - blister da 15 ovuli
150 mg ovuli - blister da 6 ovuli
150 mg ovuli a rilascio prolungato - blister da 2 ovuli
1% soluzione cutanea per genitali esterni - flacone in polietilene da 60 ml

6.6. **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Janssen-Cilag SpA
Via M. Buonarroti, 23
20093 COLOGNO MONZESE (Milano)

8. **NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PEVARYL 1% crema vaginale: tubo 78 g + 16 appl. Monouso	AIC n. 023603121
PEVARYL 50 mg ovuli - 15 ovuli	AIC n. 023603083
PEVARYL 150 mg ovuli - 6 ovuli	AIC n. 023603107
PEVARYL 150 mg ovuli a rilascio prolungato - 2 ovuli	AIC n. 023603158
PEVARYL 1% soluzione cutanea per genitali esterni - flacone 60 ml	AIC n. 023603184

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Luglio 1978/Giugno 2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Novembre 2020