



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gyno-Pevaryl Creme, 10 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Econazolnitrat

1 g Gyno-Pevaryl Creme enthält 10 mg Econazolnitrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gyno-Pevaryl Creme ist zur Behandlung von Pilzinfektionen der Vagina und der äußeren weiblichen Genitalregion, z. B. bei Entzündungen der großen und kleinen Labien und der Leistenfalten, geeignet.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Empfehlungen:

Zur Behandlung des äußeren weiblichen Genitalbereichs wird Gyno-Pevaryl Creme 1- bis 2-mal täglich äußerlich auf die Haut aufgetragen.

Zur intravaginalen Behandlung 1-mal täglich 1 Applikatorfüllung (entsprechend 5 g Gyno-Pevaryl Creme) tief vaginal einbringen. Behandlungsdauer insgesamt 6 Tage.

Die üblichen Hygieneregeln sind zu beachten.

Die Behandlung sollte ohne Unterbrechung bis zum Aufbrauchen der Creme fortgeführt werden, auch wenn Beschwerden wie z. B. Juckreiz und Ausfluss verschwunden sind.

Kinder (2 bis 16 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Die Daten zur Anwendung von Gyno-Pevaryl Creme bei älteren Patienten (über 65 Jahre) sind nicht ausreichend.

Bei ärztlich diagnostizierten Entzündungen von Eichel und Vorhaut des Partners durch Hefepilze sollte bei den Partnern eine zusätzliche lokale Behandlung mit dafür geeigneten Anwendungsformen erfolgen. Zur Vermeidung einer möglichen Reinfektion sollte daher gleichzeitig der Partner ärztlich untersucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Imidazolen wurde auch über Überempfindlichkeit gegenüber Econazolnitrat berichtet.

Vor der Anwendung von Gyno-Pevaryl Creme während der Schwangerschaft und der Stillzeit sind eine mikrobiologische Untersuchung zur Identifizierung des Erregers

und ein Empfindlichkeitsnachweis durchzuführen.

Benzoessäure kann leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten auslösen. Butylhydroxyanisol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitig mit Gyno-Pevaryl Creme soll keine andere Behandlung der Vagina und des äußeren Genitalbereichs durchgeführt werden.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt:

Basierend auf der chemischen Ähnlichkeit von Econazol mit anderen Imidazolkomponenten besteht die theoretische Möglichkeit einer konkurrierenden Interaktion mit Verbindungen, die durch CYP3A4/2C9 metabolisiert werden. Nach vaginaler Applikation ist die systemische Verfügbarkeit gering (siehe Abschnitt 5.2.). Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen, wie z. B. Warfarin und Coumarin-Derivate, einnehmen, ist Vorsicht angezeigt und eine Überwachung des antikoagulativen Effektes sollte in Betracht gezogen werden.

Hinweis:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Gyno-Pevaryl Creme mit latexhaltigen Kondomen oder Diaphragmen kann es zu einer Beeinträchtigung der kontrazeptiven Sicherheit der Latex-Produkte kommen. Daher sollte Gyno-Pevaryl Creme nicht gleichzeitig mit einem Diaphragma oder Latex-Kondom angewendet werden.

Patientinnen, die spermizide Kontrazeptiva anwenden, sollten hierzu ihren Arzt fragen, da jegliche vaginale Behandlung das spermizide Kontrazeptivum inaktivieren kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Econazolnitrat bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Econazolnitrat keine teratogenen Wirkungen, jedoch in hohen Dosen Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Gyno-Pevaryl Creme darf während der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden (s. auch Abschnitt 4.4). Während der Schwangerschaft sollte die Behandlung mit Gyno-Pevaryl Creme durch den Arzt erfolgen oder ohne Applikator durchgeführt werden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Econazolnitrat in die Muttermilch übergeht. Am Tier wurde ein Übergang in die Muttermilch mit einem Milch-Plasma-Verhältnis von 2,5–5,8 nachgewiesen. Gyno-Pevaryl Creme sollte in der Stillzeit nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung (s. auch Abschnitt 4.4) angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gyno-Pevaryl Creme hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In klinischen Studien wurde häufig über folgende unerwünschte Ereignisse berichtet: Reaktionen an der Applikationsstelle, wie z. B. Brennen und Stechen, Juckreiz und Erythem.

Basierend auf Erfahrungen nach der Markteinführung wurde ferner über folgende unerwünschte Reaktionen berichtet:

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: lokale Reaktionen an der Applikationsstelle (mukokutan), wie z. B. Erythem, Rash, Brennen und Juckreiz.

Erkrankungen des Immunsystems:

Einzelfallberichte über lokale allergische Reaktionen. Einzelfallberichte über generalisierte allergische Reaktionen, einschließlich Angioödem und Urtikaria.

4.9 Überdosierung

Akute Vergiftungen sind angesichts der Formulierung kaum zu erwarten, können aber speziell im Kindesalter durch akzidentielle Einnahme vorkommen. Mögliche Symptome sind Nausea, Erbrechen und Diarrhoe. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gynäkologische Antinfektiva, excl. Kombinationen mit Corticosteroiden, Imidazol-derivate

ATC-Codes: G01AF05 / D01AC03

Wirkmechanismus

Econazol verursacht primär Veränderungen an den Membransystemen der Pilzzelle und führt zu einer Schädigung der Permeabilitätsschranke der Zelle durch Inhibition der Synthese des essentiellen Membranbausteins Ergosterin. Zusätzlich ruft Econazol eine mengenmäßige Reduktion der integrierten Membranproteine und ihre Umorientierung in der Lipid-Doppelschicht hervor.

Econazol ist auf diese Weise wirksam gegen humanpathogene Pilze (Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze).

PK/PD-Beziehung

Die PK/PD-Beziehung von Econazol und den Azolen allgemein ist kaum verstanden, und die Kenntnisse über die Pharmakokinetik sind insgesamt gering.

Resistenzmechanismen

Resistenzen scheinen sich bei Azolen nur langsam zu entwickeln. Ursache sind häufig verschiedene genetische Mutationen. Beschriebene Mechanismen sind eine Überexpression von *ERG11*, das für das Zielenzym Lanosterin-14 α -demethylase kodiert und Punktmutationen in *ERG11*, die zu einer verminderten Ziel-Affinität und/oder Transporter-Überexpression mit nachfolgend erhöhtem Efflux von Azolverbindungen führen. Resistenzen und Therapieversagen wurden häufig bei HIV-Patienten mit oropharyngealen *Candida*-Infektionen beobachtet, groß angelegte Erhebungen deuten jedoch nicht darauf hin, dass Resistenzen gegen pathogene Hefen zunehmen.

Wenngleich Kreuzresistenzen zwischen den verschiedenen Klassen der Azolantimykotika bei *Candida* spp. berichtet wurden, impliziert eine Resistenz gegenüber einem Antimykotikum einer Azolklasse nicht unbedingt eine Resistenz gegenüber anderen Azolen.

Grenzwerte (Breakpoints)

Für Econazol wurden keine interpretierbaren Grenzwerte durch EUCAST oder das CLSI erstellt. Sie wurden unter den Azolen nur für Fluconazol und Itraconazol ermittelt. Bei der Etablierung von Grenzwerten kommt erschwerend hinzu, dass die MHKs (Minimale Hemmkonzentrationen) in Abhängigkeit von Inokulationsmenge, Inkubationstemperatur und Kulturmedium stark variieren, dass die Pharmakokinetik nicht genau bekannt ist und eine mangelnde Korrelation zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und klinischem Ansprechen besteht.

In Ermangelung etablierter Grenzwerte für Econazol werden in Publikationen zur Econazol-Empfindlichkeit häufig folgende Konsensus-Breakpoints angegeben: <0,5 für empfindliche Organismen, 0,5–8 für mittlere Empfindlichkeit und >8 für resistente Organismen. Die Prozentangaben zu resistenten Organismen in Tabelle 1 folgen dieser Konvention.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Econazolnitrat zumindest bei einigen Infektionen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Econazolnitrat anzustreben.

Die Empfindlichkeitsdaten in Tabelle 1 zeigen, dass Econazol das Wachstum vieler *Candida* spp.-Isolate hemmt. MHK₉₀-Werte von <4 μ g/ml wurden für *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* und *C. krusei* berichtet. Unter den *Candi-*

Tabelle 1: In-Vitro-Empfindlichkeit pathogener Pilze gegen Econazol

	Anzahl Isolate	MHK-Spanne [μ g/ml]	MHK ₅₀ [μ g/ml]	MHK ₉₀ [μ g/ml]	Resistente Isolate ^a [%]	Referenzen
Pathogene Hefen						
<i>Candida albicans</i>	73	0,03–15			— ^b	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida albicans</i>	215	1–16	4	4	3,25	Drago et al., 2000
<i>Candida albicans</i>	48	–	–	–	14,6	Carrillo-Munoz et al., 2001
<i>Candida albicans</i>	420	–	–	0,03	0	Richter et al., 2005
<i>Candida parapsilosis</i>	22	0,03–3,75	–	–	0	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida parapsilosis</i>	4	2–4	–	–	0	Drago et al., 2000
<i>Candida parapsilosis</i>	30	–	–	4	0	Richter et al., 2005
<i>Candida glabrata</i>	16	0,03–10	–	–	— ^b	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida glabrata</i>	84	–	–	–	3,6	Arias et al., 1996
<i>Candida glabrata</i>	44					Drago et al., 2000
<i>Candida glabrata</i>	21	–	–	–	9,5	Carrillo-Munoz et al., 2001
<i>Candida glabrata</i>	112	–	–	0,5	0	Richter et al., 2005
<i>Candida tropicalis</i>	21	0,31–10	–	–	— ^b	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida tropicalis</i>	12	2–8	4	4	0	Drago et al., 2000
<i>Candida tropicalis</i>	8	–	–	4	0	Richter et al., 2005
<i>Candida krusei</i>	13	0,15–5	–	–	0	Carrillo-Munoz u. Torres-Rodriguez, 1995
<i>Candida krusei</i>	20	–	–	–	70	Carrillo-Munoz et al., 2001
<i>Candida krusei</i>	12	–	–	4	0	Richter et al., 2005
<i>Trichosporon</i> spp.	1	0,015	–	–	0	Richter et al., 2005

^a Resistenz definiert gemäß dem in der Literatur etablierten Konsensus von >8 μ g/ml

^b Die berichteten Daten erlauben keine Bestimmung des Prozentsatzes resistenter Isolate.

da spp. variierte die Spanne der MHK-Werte sowohl zwischen den Studien, als auch innerhalb einiger Studien beträchtlich. Der niedrigste MHK-Wert aus einer Sammlung von 420 *Candida-albicans*-Isolaten betrug 0,03 μ g/ml. MHK-Werte >8 wurden für *Candida albicans*, *C. glabrata* und *C. tropicalis* ermittelt. *Candida glabrata*, *C. tropicalis* und *C. krusei* gelten im Vergleich zu anderen *Candida*-Spezies gegenüber Azolen als intrinsisch weniger empfindlich. Dennoch wurde für 112 *C. glabrata*-Isolate ein MHK₉₀-Wert von 0,5 μ g/ml gemessen. Begrenzte Daten zu *Trichosporon* spp. zeigen eine *In-vitro*-Wirksamkeit von Econazol.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Econazol wird beim Menschen nach vaginaler oder topischer Verabreichung in nur geringem Maße absorbiert. Maximale Konzentrationen von Econazol und/oder seinen Metaboliten in Plasma oder Serum wurden 1–2 Tage nach Verabreichung beobachtet und erreichten etwa: 20–40 ng/ml bei der Creme, 15 ng/ml beim 50 mg Ovulum,

65 ng/ml beim 150 mg Ovulum, <1 ng/ml bei einer 2%igen Haut-Creme aufgebracht auf intakter Haut, 20 ng/ml bei einer 2%igen Haut-Creme aufgebracht auf vorgeschädigter Haut. Der prozentuale Anteil des aufgetragenen Econazols der Creme, welcher absorbiert wurde, lag bei etwa 5–7 %; beim 50 oder 150 mg Ovulum bei etwa 5 %; bei der 2%igen Haut-Creme aufgebracht auf intakter Haut bei 0,1 %; bei der 2%igen Haut-Creme aufgebracht auf vorgeschädigter Haut bei 3,7 %.

Econazol und/oder seine Metabolite sind systemisch zum größten Teil (>98 %) an Serum-Proteine gebunden. Econazol wird zum größten Teil metabolisiert durch Oxidation, Desaminierung und/oder O-Dealkylierung zu Metaboliten, welche renal oder über die Fäzes ausgeschieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an Maus, Ratte, Meerschweinchen und Hund war Econazol relativ gut verträglich. Toxische Dosierungen (orale LD₅₀ an Maus



bzw. Ratte: 463 mg/kg bzw. 668 mg/kg Körpergewicht) führten zu ZNS-Stimulation, Tremor, klonischen Krämpfen und vereinzelt zu Hypotonie.

Subchronische und chronische Toxizität

Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität von Econazol nach oraler Gabe wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Substanz wurde generell gut vertragen. Erst nach hoher Dosierung (40 mg/kg Körpergewicht am Hund) traten eine nachweisbare Funktionsbeeinträchtigung der Leber, Lebergewichtserhöhung sowie histologische Veränderungen und erniedrigte Plasmaprotein- und Albuminwerte auf.

Mutagenität und tumorerzeugendes Potential

Bisherige Untersuchungen mit Econazol zum Nachweis von Gen- und strukturellen Chromosomenmutationen verliefen negativ, Untersuchungen an Pilzen und Säugerzellen zur Induktion von Mitosestörungen und damit zusammenhängenden Aneuploidien ergaben einzelne positive, aber auch negative Befunde.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Fertilitätsstudien an männlichen Ratten ergaben nach oraler Gabe keine Beeinträchtigung der Fertilität, jedoch trat eine dosisabhängige Verzögerung des Paarungszeitpunktes auf.

Econazol zeigte nach oraler Gabe bei Ratten, Mäusen und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. Die niedrigste embryotoxische Dosis in diesen Untersuchungen lag bei 40 mg/kg. Bei einer vaginalen Anwendung am Kaninchen traten nach Dosen von 5 mg/Tag embryonale Effekte auf.

Bei Ratten wurden nach oraler Gabe erhöhte Präimplantationsverluste, zum Ende der Trächtigkeit Wehenhemmung, Tragzeitverlängerung oder -verkürzung, Dystokie und eine erhöhte Neugeborenensterblichkeit beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macroglyglycerololeate (Ph. Eur.), Polyethylenglycol-200/300/400/1500-(mono,di)palmitate/stearate, Ethylenglycol-(mono,di)palmitat/stearat, Dickflüssiges Paraffin, Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.), Benzoesäure, Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis 2 Jahre, nach Anbruch 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube mit 35 g Creme und 6 Einmalapplikatoren (+ 2 Ersatzapplikatoren)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH
41457 Neuss
Telefon: (02137) 955-955
Internet: www.janssen-cilag.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6103094.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06.08.2003

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin