

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 effetti noti: butilidrossianisolo; 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

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

Crema vaginale:

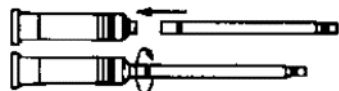
1 applicatore (5 cc) riempito di crema vaginale inserito in vagina per 15 giorni ogni sera prima di coricarsi. Il trattamento deve essere protratto anche dopo la scomparsa dei disturbi soggettivi (prurito, leucorrea).

Modalità d'uso

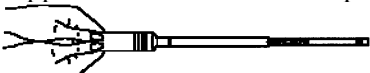
Donne

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).

Uomini

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

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.

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 contiene butilidrossianisolo. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose.

PEVARYL contiene acido benzoico. Lievemente irritante per la cute, gli occhi e le mucose.

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 $\geq 1\%$), 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 ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); 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; **butilidrossianisolo**; **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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pevaryl 1% crema
Pevaryl 1% spray cutaneo, soluzione alcolica
Pevaryl 1% polvere cutanea
Pevaryl 1% emulsione cutanea
Pevaryl 1% soluzione cutanea non alcolica

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pevaryl 1% crema
100 g di crema contengono:
principio attivo: econazolo nitrato 1,0 g
Eccipienti con effetti noti: butilidrossianisolo; acido benzoico.

Pevaryl 1% spray cutaneo, soluzione alcolica
100 g di soluzione cutanea alcolica contengono:
principio attivo: econazolo nitrato 1,0 g
Eccipienti con effetti noti: glicole propilenico.

Pevaryl 1% polvere cutanea
100 g di polvere cutanea contengono:
principio attivo: econazolo nitrato 1,0 g

Pevaryl 1% emulsione cutanea
100 g di emulsione cutanea contengono:
principio attivo: econazolo nitrato 1,0 g
Eccipienti con effetti noti: butilidrossianisolo; acido benzoico.

Pevaryl 1% soluzione cutanea non alcolica
100 g di soluzione cutanea non alcolica contengono:
principio attivo: econazolo 1,0 g.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema, soluzione cutanea alcolica, polvere cutanea, emulsione cutanea, soluzione cutanea non alcolica

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Il prodotto è indicato nella terapia di:

- micosi cutanee causate da dermatofiti, lieviti e muffe;
- infezioni cutanee sostenute da batteri Gram-positivi: streptococchi e stafilococchi;
- otite esterna micotica, micosi del condotto uditivo (limitatamente alla forma emulsione cutanea);
- onicomicosi
- Pityriasis Versicolor

4.2. Posologia e modo di somministrazione

PEVARYL deve essere applicato mattina e sera, nelle zone cutanee infette, con un leggero massaggio, fino a totale scomparsa della micosi (1-3 settimane).

Si consiglia di proseguire l'applicazione di PEVARYL per qualche giorno dopo la scomparsa della micosi.

Gli spazi intertriginosi (per es. spazi interdigitali del piede, pieghe dei glutei) allo stadio umido dovrebbero essere detersi con garze prima dell'applicazione di PEVARYL.

Nel trattamento delle onicomicosi si raccomanda un bendaggio occlusivo.

Nel trattamento delle otomicosi (solo se non è presente alcuna lesione del timpano) instillare 1-2 volte al giorno 1-2 gocce di PEVARYL emulsione cutanea, oppure inserire una striscia di garza imbevuta con la stessa nel condotto uditivo esterno.

PEVARYL polvere cutanea devono essere usati come terapia complementare di PEVARYL crema e spray cutaneo soluzione alcolica.

Nel caso di intertrigine può risultare sufficiente l'uso di PEVARYL polvere cutanea.

PEVARYL soluzione cutanea non alcolica: cospargere, per tre sere consecutive, tutto il corpo umido ponendo il prodotto su una spugna; non risciacquare. Il farmaco svolge la sua azione durante la notte e va rimosso con lavaggio il mattino seguente. Se dopo 15 giorni dal termine delle applicazioni la Pityriasis Versicolor non risultasse debellata, ripetere il trattamento. Per evitare ricadute si raccomanda di eseguire il trattamento ancora dopo 1 e 3 mesi.

L'impiego regolare e secondo le prescrizioni di PEVARYL è di importanza decisiva per la guarigione.

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 precauzioni di impiego

Tutte le forme farmaceutiche di PEVARYL sono indicate solo per uso esterno. PEVARYL non è per uso oftalmico o orale.

In caso di reazione di sensibilizzazione o irritazione, interrompere l'uso del prodotto.

Econazolo nitrato polvere contiene talco. Evitarne l'inalazione per prevenire irritazione delle vie aeree, soprattutto nei bambini e nei neonati.

L'applicazione delle forme spray deve essere fatta evitando di inalare il prodotto e di farne un uso eccessivo ed improprio.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

PEVARYL contiene butilidrossianisolo. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto) o irritazione degli occhi e delle mucose.

PEVARYL contiene acido benzoico. Lievemente irritante per la cute, gli occhi e le mucose.

PEVARYL contiene glicole propilenico. Può causare irritazione cutanea.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Econazolo è un noto inibitore dei citocromi CYP3A4 e CYP2C9. Nonostante la limitata disponibilità sistemica dopo applicazione cutanea, possono verificarsi interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali e ne sono state riportate alcune in pazienti in terapia con anticoagulanti orali, come ad esempio warfarin e acenocumarolo. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali, occorre usare cautela e l'INR deve essere monitorato più frequentemente. 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). Il rischio nell'uomo non è noto. (vedere paragrafo 5.3)

Nell'uomo, dopo applicazione topica su cute intatta, l'assorbimento sistemico di econazolo è scarso (< 10%). Non vi sono studi adeguati e controllati, né dati epidemiologici, sugli effetti indesiderati derivanti dall'utilizzo di PEVARYL in gravidanza.

A causa dell'assorbimento sistemico, PEVARYL non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza a meno che il medico non lo consideri necessario per la salute della paziente.

PEVARYL può essere usato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza se il potenziale beneficio per la madre supera i possibili rischi per il feto.

Allattamento

Dopo somministrazione orale di econazolo nitrato nelle ratte durante l'allattamento, econazolo e/o i suoi metaboliti sono stati escreti nel latte materno e rilevati nei piccoli. Non è noto se la somministrazione cutanea di PEVARYL possa provocare un assorbimento sistemico di econazolo sufficiente a produrre concentrazioni rilevabili dello stesso nel latte materno umano.

Deve essere usata cautela quando PEVARYL viene somministrato alle donne durante l'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

Non noti.

4.8. Effetti indesiderati

Dati derivanti da studi clinici

La sicurezza di econazolo nitrato crema (1%) ed econazolo nitrato emulsione (1%) è stata valutata in 12 studi clinici su 470 soggetti, che hanno ricevuto la somministrazione di almeno una delle formulazioni. Sulla base dei dati di sicurezza raccolti da questi studi clinici, le reazioni avverse da farmaci (Adverse Drug Reactions, ADRs) più comunemente riportate (incidenza $\geq 1\%$), sono state (con incidenza%): prurito (1,3%), sensazione di bruciore della cute (1,3%) e dolore (1,1%).

Le ADRs riportate con l'uso di PEVARYL formulazioni dermatologiche sia negli studi clinici, incluse le reazioni avverse riportate qui sopra, sia nell'esperienza post-marketing sono riportate qui di seguito.

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

Nella tabella qui di seguito, in cui sono riportate le reazioni avverse delle formulazioni dermatologiche di Pevaryl, tutte le ADRs con un'incidenza nota (comune o non comune) provengono dai dati degli studi clinici e tutte le reazioni avverse con un'incidenza non nota provengono da dati post-marketing.

Tabella 1: Reazioni Avverse da Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaco		
	Frequenza		
	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non Nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, sensazione di bruciore della cute	Eritema	Angioedema, dermatite da contatto, rash, orticaria, vescicolazione, esfoliazione della cute
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Malessere Gonfiore	

L'uso di prodotti per uso topico, specie se protratto, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione.

In caso di reazioni di ipersensibilità è necessario interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Le forme farmaceutiche disponibili sono destinate esclusivamente all'applicazione topica. In caso di ingestione accidentale, possono verificarsi nausea, vomito e diarrea da trattare con terapia sintomatica. Se il prodotto entra accidentalmente in contatto con gli occhi, lavare con acqua o soluzione fisiologica pulite e rivolgersi al medico se i sintomi persistono.

Pevaryl 1% polvere cutanea

La formulazione in polvere contiene talco: una massiccia aspirazione accidentale della polvere può provocare blocco delle vie aeree, particolarmente nei lattanti e nei bambini. L'arresto respiratorio deve essere trattato con terapia di supporto ed ossigeno. Se la respirazione è compromessa, devono essere considerate le seguenti misure: intubazione endotracheale, rimozione del materiale e ventilazione assistita.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso topico, derivati imidazolici e triazolici
Codice ATC: D01AC03

Meccanismo d'azione

Econazolo svolge la sua azione sia a livello della membrana cellulare dell'agente patogeno, sia interferendo con la biosintesi ad essa legata. L'esposizione di cellule fungine al farmaco determina, in successione temporale, la comparsa dei seguenti fenomeni:

- aumento di permeabilità dell'involucro cellulare;
- ingresso del farmaco nel citoplasma;
- alterazione di tutti i sistemi membranosi;
- comparsa di prodotti di decomposizione raggruppati in vescicole e accumulo di sostanze di natura lipidica.

Questo comporta un effetto di blocco sul metabolismo dell'RNA, delle proteine e dei lipidi.

Effetti farmacodinamici

Microbiologia

Econazolo è un antimicotico per uso topico. La sua attività si estende ai dermatofiti, lieviti e muffe, comprendendo quindi tutti i funghi patogeni umani.

Econazolo è anche attivo nei confronti di batteri Gram-positivi, proprietà vantaggiosa nel caso di infezioni miste.

La forma farmaceutica soluzione cutanea non alcolica è stata studiata per il trattamento della Pityriasis Versicolor, malattia che si manifesta con la desquamazione di tipo forforoso della cute dovuta a *Pityrosporum orbiculare*.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento sistemico di econazolo è estremamente basso dopo l'applicazione topica sulla cute. Le concentrazioni medie plasmatiche/sieriche di econazolo e/o dei suoi metaboliti sono stati osservati 1-2 giorni dopo la somministrazione ed erano $< 1\text{ng/mL}$ per la crema dermatologica 2% applicata sulla cute intatta e 20 ng/mL per la crema dermatologica 2% applicata sulla cute abrasa. Sebbene la maggior parte dell'econazolo rimanga sulla superficie della pelle (circa 90%) dopo l'applicazione di una crema 1%, le concentrazioni di econazolo trovate nello strato corneo superano la concentrazione minima inibente per dermatofiti e le concentrazioni inibitorie sono raggiunti a metà del derma.

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

Eccipienti: miscela di esteri dell'acido stearico con glicoli; miscela di acidi grassi con glicole polietilenico; olio di vaselina; **butilidrossianisolo**; profumo n.4074; **acido benzoico**; acqua depurata.

Spray cutaneo soluzione alcolica

Eccipienti: alcool etilico; **glicole propilenico**; profumo n.4074; tris(idrossimetil)amino metano.

Polvere cutanea

Eccipienti: silice precipitata; profumo n.4074; ossido di zinco; talco.

Emulsione cutanea

Eccipienti: silice precipitata; miscela di esteri dell'acido stearico con glicoli; miscela di acidi grassi con **glicole polietilenico**; olio di vaselina; butilidrossianisolo; **acido benzoico**; profumo n.4074; acqua depurata.

Soluzione cutanea non alcolica

Eccipienti: polisorbato 20; alcool benzilico; sorbitan monolaurato; acido N-[2-idrossietil]-N-[2-(laurilamino)-etil] amino acetico sale sodico del 3,6,9-triosadocosil solfato; poliossietilenglicole 6000 distearato; acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

Crema: 2 anni

Spray cutaneo soluzione alcolica: 5 anni

Polvere cutanea: 5 anni

Emulsione cutanea: 3 anni

Soluzione cutanea non alcolica: 3 anni

Questi dati valgono per il prodotto in confezionamento integro e correttamente conservato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Emulsione, polvere cutanea, spray cutaneo soluzione alcolica e crema: conservare a temperatura non superiore a 25°C.

PEVARYL, come del resto qualsiasi medicamento, deve essere conservato fuori della portata dei bambini.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

1% crema: tubo g 30

1% spray cutaneo soluzione alcolica: flacone 30 ml

1% polvere cutanea: flacone 30 g

1% emulsione cutanea: flacone 30 ml

1% soluzione cutanea non alcolica: 6 bustine 10 g

Il tubo è di alluminio verniciato con resine epossidiche; il flacone dell'emulsione cutanea e polvere cutanea è di polietilene ad alta densità (Lupolen); i contenitori degli spray sono monoblocchi di alluminio.

La busta contenente la soluzione cutanea non alcolica è carta d'alluminio verniciata con poliacrilonitrile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pevaryl 1% crema 023603018

Pevaryl 1% spray cutaneo soluzione alcolica 023603196

Pevaryl 1% polvere cutanea 023603044

Pevaryl 1% emulsione cutanea 023603069

Pevaryl 1% soluzione cutanea non alcolica 023603145

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 1978/Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del