

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Epi-Pevaryl® 1 % Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Creme enthält 10 mg Econazolnitrat.
 Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
 Enthält Benzoesäure und Butylhydroxyanisol.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Creme zur Anwendung auf der Haut.
 Epi-Pevaryl 1 % Creme ist eine weiße Creme.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie von Mykosen der Haut und Hautfalten, z. B. Tinea pedis, Pityriasis versicolor.
 Bei Pilzinfektionen, die bei einer Antibiotika- oder Steroidtherapie auftreten, kann Epi-Pevaryl 1 % Creme ebenfalls eingesetzt werden.

Epi-Pevaryl 1 % Creme wird angewendet bei Säuglingen, Kleinkindern und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
 Epi-Pevaryl 1 % Creme wird 2-mal täglich (möglichst morgens und abends) angewendet.

Die gesamte Therapiedauer beträgt durchschnittlich 2–5 Wochen.

Die Anzeichen einer Hautmykose gehen üblicherweise innerhalb von 4–5 Tagen nach Beginn der Behandlung deutlich zurück. Zur Vermeidung eines Rezidivs sollte die Behandlung noch ca. 2 Wochen über das Verschwinden der Beschwerden hinaus fortgesetzt werden.

Der Patient wird in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, einen Arzt aufzusuchen, falls die Anzeichen der Mykose nicht innerhalb von 5 Tagen nach Behandlungsbeginn zurückgehen.

Art der Anwendung

Vor der Anwendung sollten die erkrankten Hautflächen gründlich gewaschen und sorgfältig getrocknet werden.
 Die Creme wird auf die erkrankte Haut und die umgebende Hautfläche (ca. 1 bis 2 cm) aufgetragen. Anschließend wird die Creme so lange mit dem Finger einmassiert, bis sie eingezogen ist.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epi-Pevaryl 1 % Creme ist nur zur äußerlichen Anwendung bestimmt. Epi-Pevaryl 1 % Creme nicht einnehmen und nicht in die Augen bringen!

Bei Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Rötung, Juckreiz, Hautreizungen oder Bläschenbildung, auch an nicht behandelten Körperstellen, darf Epi-Pevaryl 1 % Creme nicht nochmals angewendet werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Econazol ist ein bekannter CYP3A4/2C9-Inhibitor. Trotz geringer systemischer Verfügbarkeit nach Anwendung auf der Haut können klinisch relevante Wechselwirkungen auftreten und wurden für orale Antikoagulantien berichtet. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien, z. B. Warfarin oder Acenocoumarol einnehmen, sollte die Anwendung von Epi-Pevaryl 1 % Creme mit Vorsicht erfolgen und die antikoagulative Wirkung häufiger überwacht werden. Möglicherweise ist eine Anpassung der Dosierung von Antikoagulantien während und nach der Behandlung mit Econazol erforderlich.

Bei Anwendung von Epi-Pevaryl 1 % Creme soll gleichzeitig keine andere Behandlung der Haut durchgeführt werden.

Die Anwendung von Epi-Pevaryl 1 % Creme im Genitalbereich kann die Sicherheit bestimmter latexhaltiger Diaphragmen oder Kondome zur Verhütung einer Schwangerschaft beeinträchtigen. Daher sollte Epi-Pevaryl 1 % Creme nicht gleichzeitig mit einem Diaphragma oder einem Latex-Kondom angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
 Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die systemische Absorption von Econazolnitrat nach topischer Anwendung auf intakter Haut ist gering (< 10 %). Es wurden keine geeigneten und kontrollierten Studien zu Nebenwirkungen von Epi-Pevaryl 1 % Creme bei Schwangeren durchgeführt und weitere relevante epidemiologische Daten sind nicht bekannt.

Epi-Pevaryl 1 % Creme sollte aufgrund der systemischen Absorption nicht im ersten Trimester der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn dies ist nach ärztlichem Ermessen für das Wohlergehen der Patientin erforderlich. Epi-Pevaryl 1 % Creme darf im zweiten und dritten Trimester angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter mögliche Risiken für den Foetus überwiegt.

Stillzeit
 Nach oraler Gabe von Econazolnitrat an säugende Ratten gingen Econazol und/oder Metaboliten in die Muttermilch über und wurden in den gesäugten Nachkommen wiedergefunden.

Es ist nicht bekannt, ob die kutane Anwendung von Epi-Pevaryl 1 % Creme am Men-

schen zu ausreichender systemischer Absorption von Econazol führen kann, um nachweisbare Mengen in der Muttermilch zu ergeben. Epi-Pevaryl 1 % Creme sollte nur mit Vorsicht an stillende Mütter verabreicht werden. Dabei ist eine großflächige Anwendung von Epi-Pevaryl 1 % Creme auszuschließen.

Epi-Pevaryl 1 % Creme darf während der Stillzeit nicht im Brustbereich angewendet werden, um den direkten Kontakt des Säuglings mit Econazolnitrat zu vermeiden.

Fertilität
 Ergebnisse von Reproduktionsstudien an Tieren zeigten bei Gabe von Econazol keinen Effekt auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Epi-Pevaryl 1 % Creme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Econazolnitrat Creme (1 %) und Econazolnitrat Emulsion (1 %) wurde an 470 Teilnehmern in 12 klinischen Studien untersucht. Die Teilnehmer erhielten mindestens eine Verabreichung von einer der beiden Formulierungen. Basierend auf gemittelten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien, waren die am häufigsten berichteten ($\geq 1\%$ Häufigkeit) Nebenwirkungen (mit % Häufigkeit): Pruritus (1,3%), Brennen der Haut (1,3%) und Schmerzen (1,1%).

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die nach der Anwendung von Epi-Pevaryl Präparaten in klinischen Studien und nach Markteinführung, einschließlich der oben genannten Nebenwirkungen, berichtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten:	$< 1/10.000$
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 2

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de
 anzuzeigen.

Organklasse	Nebenwirkungen		
	Häufigkeitskategorie		
	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Brennen der Haut	Erythem	Angioödem, Kontaktdermatitis, Hautausschlag, Urtikaria, Blasenbildung, Schuppen der Haut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen	Unbehagen, Schwellung	

Alle Nebenwirkungen mit bekannter Häufigkeit wurden in klinischen Studien, alle mit unbekannter Häufigkeit nach Markteinführung beobachtet.

4.9 Überdosierung

Bei einer Fehlanwendung, d.h. einer Einnahme von Epi-Pevaryl 1 % Creme kann es besonders bei Kindern zu Übelkeit, Erbrechen und Durchfall kommen. Diese Beschwerden werden symptomatisch behandelt.

Bei akzidenteller Applikation am Auge sollte mit Wasser bzw. physiologischer Kochsalzlösung gespült werden. Falls die Symptome nicht abklingen, wird eine ärztliche Behandlung empfohlen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur topischen Anwendung
ATC Code: D01AC03

Econazolnitrat, ein Breitspektrum-Antimykotikum aus der Gruppe der Imidazole, ist wirksam gegen alle humanpathogenen Pilze (Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze). Econazolnitrat 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 Econazolnitrat eine mengenmäßige Reduktion der integrierten Membranproteine und ihre Umorientierung in der Lipid-Doppelschicht hervor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Econazol wird beim Menschen nach topischer Verabreichung nur in geringem Ausmaß resorbiert. Maximale Plasma- oder Serumkonzentrationen von Econazol und/oder seiner Metaboliten wurden 1–2 Tage nach der Verabreichung festgestellt und betragen für 2%ige Hautcreme < 1 ng/ml bei Anwendung auf intakter Haut und 20 ng/ml bei Anwendung auf geschälter Haut. Obwohl das meiste Econazol nach der Applikation einer 1%igen Creme auf der Hautoberfläche (etwa 90 %) bleibt, wurden Konzentrationen von Econazol, die die minimale Hemmkonzentration für Dermatophyten übersteigen, im Stratum corneum gefunden. Hemmende Konzentrationen wurden auch in den mittleren Hautschichten erreicht.

Verteilung:

Econazol und/oder dessen Metaboliten werden in der systemischen Zirkulation > 98 % an Serumproteine gebunden.

Biotransformation:

Econazol, das die systemische Zirkulation erreicht, wird durch Oxidation des Imidazolrings, O-Dealkylierung und Glucuronidierung metabolisiert.

Elimination:

Die Ausscheidung von Econazol und dessen Metabolite erfolgt zu gleichen Teilen auf renalem und fäkalem Weg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Studien zur akuten Toxizität wurden an verschiedenen Spezies durchgeführt (Maus, Ratte, Hund, Affe).

Die orale LD₅₀ an Maus bzw. Ratte betrug 520 mg/kg bzw. 920 mg/kg Körpergewicht. Zeichen der akuten Intoxikation waren ausgeprägte ZNS-Stimulierung und erhöhter Muskeltonus gefolgt von klonisch-tonischen Konvulsionen.

Bei Hund und Affe führten Dosen bis zu 2000 mg/kg Körpergewicht ab 200 bzw. 300 mg/kg zu Brechreiz und Durchfall. Die orale LD₅₀ war nicht zu bestimmen. Nekropsien ergaben keine relevanten substanzbezogenen Ergebnisse.

Subchronische und chronische Toxizität

Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität von Econazol(nitrat) nach oraler Gabe über 3 und 6 Monate wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Substanz wurde generell gut vertragen. Erst nach hoher Dosierung über lange Zeit (40 mg/kg Körpergewicht am Hund) traten eine nachweisbare Funktionsbeeinträchtigung der Leber, Lebergewichtserhöhung sowie histologische Veränderungen und erniedrigte Plasmaprotein- und Albuminwerte auf.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Bisherige Untersuchungen mit Econazol zum Nachweis von Gen- und strukturellen Chromosomenmutationen verliefen negativ. Dagegen zeigen mehrere Untersuchungen an Pilzen und Säugerzellen, dass Econazol Mitosestörungen und damit zusammenhängend numerische Chromosomenmuta-

tionen (Aneuploidien) hervorrufen kann. Da hierfür jedoch auch negative Befunde vorliegen, ist eine abschließende Beurteilung des Potentials von Econazol, Veränderungen der Chromosomenzahl in somatischen oder Keimzellen auszulösen, derzeit nicht möglich.

Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Es wurde eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität, Reproduktion, Teratogenität, peri- und postnatalen Entwicklung an Kaninchen, Mäusen und Ratten durchgeführt. Abhängig von der Versuchsanordnung wurden Dosierungen bis zu 160 mg/kg KG oral verabreicht. Econazolnitrat zeigte Fetotoxizität an Nagern bei maternalen subkutanen Dosen von 20 mg/kg/Tag und bei maternalen oralen Dosen von 10 mg/kg/Tag. Die Bedeutung für den Menschen ist unbekannt. In keinem Versuch gab es Hinweise auf Missbildungen oder Störungen der Organogenese.

Bei Dosierungen ab 50 mg/kg KG zeigte sich in den späten Phasen der fetalen Entwicklung eine Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit. Diese Effekte waren bei den überlebenden Tieren vollständig reversibel.

Bei einer vaginalen Anwendung am Kaninchen traten nach Dosen von 5 mg/Tag embryonale Effekte auf.

Die Fertilität bei männlichen Tieren war auch bei 160 mg/kg KG nicht beeinträchtigt. Bei den weiblichen Tieren wurde bei höheren Dosierungen ein verminderter prozentualer Anteil an trächtigen Tieren gesehen.

Nach oraler Verabreichung von Econazolnitrat an säugende Ratten gingen Econazol und/oder seine Metabolite in die Muttermilch über und wurden in den gesäugten Nachkommen wiedergefunden. Es ist nicht bekannt, ob die kutane Anwendung von Epi-Pevaryl 1 % Creme am Menschen zu ausreichender systemischer Absorption von Econazolnitrat führen kann, um nachweisbare Mengen in der Muttermilch zu ergeben.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser, Macrogolstearat, Macrogolglycerololeate (Ph. Eur.), dickflüssiges Paraffin, Benzoesäure, Duftstoff, Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit 25 g Creme
Aluminiumtube mit 30 g Creme
Aluminiumtube mit 50 g Creme
Aluminiumtube mit 70 g Creme

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den regionalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

McNeil GmbH & Co. oHG
Postfach 210411
41430 Neuss
00800 260 260 00 (kostenfrei)

8. Zulassungsnummer

6126422.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. März 2003

10. Stand der Information

Juni 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt