

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

GYNO-PEVARYL® 1 Depot-Ovulum,
150 mg Vaginalzäpfchen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Econazolnitrat

1 Vaginalzäpfchen enthält 150 mg Econazolnitrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen

Hellbeiges, eiförmiges Zäpfchen zur vaginalen Anwendung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pilzinfektionen der Vagina und der äußeren Geschlechtsteile.

GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Empfehlungen:

Dosierung

Das GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum wird einmal täglich angewendet.

Art der Anwendung

Das GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum wird einmalig angewendet. Es sollte am besten an einem Abend vor dem Schlafengehen im Liegen tief in die Scheide eingeführt werden.

Schwangere sollten angewiesen werden, vor Selbstverabreichung des GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulums Ihre Hände sorgfältig zu waschen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum bei Kindern und Jugendlichen bis 16 Jahre ist nicht nachgewiesen.

Es liegen keine Studien vor.

Ältere Patientinnen

Die Daten zur Anwendung von GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum bei älteren Patientinnen (über 65 Jahre) sind nicht ausreichend.

Bei ärztlich diagnostizierten Entzündungen der 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patientinnen mit Überempfindlichkeit gegenüber Imidazolen wurde auch über Über-

empfindlichkeit gegenüber Econazolnitrat berichtet.

Bei Auftreten einer ausgeprägten Reizung oder Empfindlichkeit soll die Behandlung abgesetzt werden.

Gleichzeitig mit dem GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum soll keine andere Behandlung der Vagina und des äußeren Genitalbereichs durchgeführt werden.

Vor der Anwendung von GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum während der Schwangerschaft und der Stillzeit sind eine mikrobiologische Untersuchung zur Identifizierung des Erregers und ein Empfindlichkeitsnachweis durchzuführen.

Bei gleichzeitiger Anwendung vaginaler Antinfektiva und latexhaltiger Kondome oder Diaphragmen kann es zu einer Beeinträchtigung der kontrazeptiven Sicherheit der Latex-Produkte kommen. Daher sollten Arzneimittel wie GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum nicht gleichzeitig mit einem Diaphragma oder Latex-Kondom angewendet werden.

Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass jegliche lokale vaginale Behandlung spermizide Kontrazeptiva inaktivieren kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Econazol ist ein Inhibitor von CYP3A4/2C9. Aufgrund der begrenzten systemischen Verfügbarkeit bei vaginaler Applikation (siehe Abschnitt 5.2) ist das Auftreten klinisch relevanter Interaktionen unwahrscheinlich. Sie wurden jedoch für orale Antikoagulantien berichtet. Bei Patientinnen, die orale Antikoagulantien, wie Warfarin oder Ace-nocoumarol, einnehmen, ist Vorsicht angezeigt, und der antikoagulative Effekt muss überwacht werden.

Zwischen latexhaltigen Produkten wie kontrazeptiven Diaphragmen oder Kondomen und GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum sollte jeglicher Kontakt vermieden werden, weil die Inhaltsstoffe von GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum Latex schädigen können.

Patientinnen, die spermizide Kontrazeptiva anwenden, sollten darauf hingewiesen werden, dass jegliche lokale vaginale Behandlung das spermizide Kontrazeptivum inaktivieren kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Econazolnitrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fetus überwiegt (siehe auch Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Econazolnitrat/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Econazol in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es wurde in gesäugten Rattenjungen nachgewiesen. GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum sollte in der Stillzeit nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung (siehe auch Abschnitt 4.4) angewendet werden.

Fertilität

Die Ergebnisse von tierexperimentellen Studien zur Reproduktion zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

GYNO-PEVARYL hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von GYNO-PEVARYL Vaginalzäpfchen und Creme wurde an 3630 Patientinnen, die an 32 klinischen Studien teilnahmen, ausgewertet.

Auf den gepoolten Sicherheitsdaten dieser Studien basierend, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Juckreiz und ein Gefühl des Hautbrennens mit einer Inzidenz von je 1,2%.

Die folgende Tabelle auf Seite 2 stellt die bei der Anwendung von GYNO-PEVARYL sowohl in den klinischen Studien als auch nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen dar, einschließlich der oben genannten 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)

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.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen nach einer Überdosierung oder Fehlanwendung den Nebenwir-

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Häufigkeitskategorien			
	häufig	gelegentlich	selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz, Gefühl des Hautbrennens	Hautausschlag	Erythem	Angioödem, Urtikaria, Kontaktdermatitis, Hautablösung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginales Brennen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Schmerzen an der Applikationsstelle, Irritationen an der Applikationsstelle, Schwellung an der Applikationsstelle

kungen entsprechen, die in Abschnitt 4.8 aufgelistet sind.

Therapie

GYNO-PEVARYL 1 Depot-Ovulum ist nur für eine intravaginale Anwendung vorgesehen. Bei akzidentieller Einnahme sollten an der Symptomatik ausgerichtete Maßnahmen ergriffen werden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, wenn die Symptome anhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antinfektiva und Antiseptika, exkl. Kombinationen mit Corticosteroiden, Imidazol-Derivate
ATC-Code: G01AF05

Wirkmechanismus

Econazolnitrat verursacht Schäden an den Membransystemen der Pilzzellen, was zu einer Erhöhung der Permeabilität führt. Der Wirkort ist höchstwahrscheinlich die ungesättigte Fettsäure-Acylgruppe der Membranphospholipide.

Pharmakodynamische Wirkungen

Mikrobiologie

Es wurde ein breites Spektrum antimykotischer Aktivität gegen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze gezeigt.

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 auf Seite 3 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

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. tropi-*

calis und *C. krusei* berichtet. Unter den *Candida 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

Resorption

Econazol wird beim Menschen nach vaginaler oder topischer Applikation in nur geringem Maße resorbiert (5–7% nach vaginaler Applikation der Creme, < 10% nach Applikation auf der Haut). Mittlere maximale Spitzenplasma- / -serumkonzentrationen von Econazol und/oder seinen Metaboliten wurden 1–2 Tage nach Applikation beobachtet und betragen 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 Creme aufgebracht auf intakter Haut, 20 ng/ml bei einer 2%igen Creme aufgebracht auf abgelöster Haut.

Verteilung

Econazol und/oder seine Metaboliten sind im systemischen Kreislauf zum größten Teil (> 98%) an Serumproteine gebunden.

Biotransformation

Das in den systemischen Kreislauf gelangte Econazol wird zum größten Teil durch Oxidation des Imidazolrings metabolisiert, gefolgt von O-Dealkylierung und Glukuronidierung.

Elimination

Econazol und seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

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

	Anzahl Isolate	MHK-Spanne [µg/ml]	MHK ₅₀ [µg/ml]	MHK ₉₀ [µg/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 µg/ml

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

Akute Toxizitätsstudien weisen auf eine breite Sicherheitsspanne hin. Die orale LD₅₀ lag bei Nagern in einem Bereich von > 160–463 mg/kg Körpergewicht. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurde bei hohen Dosen (50 mg/kg/Tag) die Leber als Zielorgan mit minimaler Toxizität und kompletter Erholung identifiziert.

Es wurden weder signifikante topische Toxizität, Phototoxizität, lokale dermale Reizung, vaginale Reizung noch Sensitivierung festgestellt. Mit der Creme-Formulierung wurde lediglich eine leichte Augenreizung beobachtet.

Genotoxizität

In verschiedenen Testsystemen wurden entweder keine oder nur begrenzte genotoxische Effekte (strukturelle Chromosomenabweichungen) nachgewiesen. Basierend auf der Gesamtbeurteilung dieser Daten und der indizierten Art der Anwendung, einschließlich der sich daraus ergebenden minimalen systemischen Exposition gegen-

über Econazol, wird die Relevanz für den Menschen als gering bewertet.

Karzinogenität

Aufgrund des kurzen Verlaufs der empfohlenen klinischen Therapie sowie des Fehlens eines signifikanten genotoxischen Potenzials, das eine Tumorbildung auslösen oder fördern könnte, wurden keine Studien zum karzinogenen Potenzial von Econazol durchgeführt. Die klinische Relevanz ist unklar.

Reproduktionstoxizität

Mit Econazolnitrat wurde eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen zur Fertilität, Teratogenität, peri- und postnatalen Entwicklung an Kaninchen, Mäusen und Ratten durchgeführt. Es wurden Dosierungen bis zu 160 mg/kg Körpermasse oral verabreicht. Es gab keine Hinweise auf teratogene Effekte oder Störungen der Organogenese.

Die niedrige neonatale Überlebensrate und fetale Toxizität von Tieren wird mit der maternalen Toxizität assoziiert. Bei subkutanen Dosen von 20 mg/kg/Tag und oralen Dosen

von 10 mg/kg/Tag wurde bei Nagetieren Fetotoxizität festgestellt. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Ergebnisse der Reproduktionsstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Econazolnitrat geht bei Ratten in die Muttermilch über und wurde in den gesäugten Jungtieren nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gemisch aus Guar (Ph. Eur.)
Johannisbrotkernmehl und Xanthangummi
Hartfett
Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid
hydriertes Pflanzenöl
Octadecylheptanoat-Octadecyloctanoat (7:3)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit 1 Vaginalzäpfchen

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

3451.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.06.1983/25.11.2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt