1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYNO-PEVARYL 150 mg, ovule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nitrate d'éconazole 150 mg

Pour un ovule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ovule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement local des mycoses vulvo-vaginales surinfectées ou non par des bactéries Gram +.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dans la majorité des cas :

Pendant 3 jours consécutifs, 1 ovule le soir au coucher à introduire profondément dans le vagin, de préférence en position allongée.

Dans les autres cas :

En cas de récidive, et si l'examen de la culture est positif une semaine après le traitement, une seconde cure de traitement doit être réalisée.

Conseils pratiques

Toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin.

Le traitement s'accompagnera de conseils d'hygiène (port de sous-vêtements en coton, éviter les douches vaginales, éviter de porter des tampons périodiques pendant le traitement...) et dans la mesure du possible, de la suppression des facteurs favorisants.

Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.

Le traitement du partenaire se discutera en fonction de chaque cas.

Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux ovules gynécologiques, un antifongique en applications locales.

Les femmes enceintes doivent se laver soigneusement les mains avant l'administration de GYNO?PEVARYL (voir rubrique 4.6).

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité n'a pas été démontrée chez les enfants de moins de 16 ans.

Sujets âgés

Les données sur l'utilisation de GYNO-PEVARYL chez les personnes âgées (> 65 ans) sont insuffisantes.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres dérivés imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

En association avec des préservatifs ou des diaphragmes en latex, en raison du risque de rupture des diaphragmes ou des préservatifs en latex.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réservé à la voie vaginale uniquement. GYNO?PEVARYL n'est pas destiné à la voie orale.

Mises en garde spéciales

En l'absence d'une symptomatologie clinique évocatrice, la seule constatation d'un candida sur la peau ou les muqueuses ne peut constituer en soi une indication.

La candidose confirmée, il faut rechercher avec soin les facteurs écologiques permettant et favorisant le développement du candida.

Pour éviter les rechutes, l'éradication et la prise en compte des facteurs favorisants est indispensable.

Il est souhaitable de traiter simultanément tout foyer à candida associé reconnu pathogène.

Les patients utilisant des contraceptifs spermicides doivent consulter leur médecin car tout traitement vaginal local peut inactiver le contraceptif spermicide (voir rubrique 4.5).

Les patients présentant une sensibilité aux imidazolés ont également montré une sensibilité au nitrate d'éconazole.

Précautions d'emploi

En cas d'intolérance locale, d'irritation importante ou de réaction allergique, le traitement devra être interrompu.

Il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication des candida) : voir rubrique 4.2.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Préservatifs masculins en latex / Diaphragmes en latex

Risque de rupture du diaphragme ou du préservatif en latex.

Associations déconseillées

+ Spermicides

Tout traitement local vaginal est susceptible d'inactiver une contraception locale spermicide (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

L'éconazole est un inhibiteur connu des CYP3A4/2C9. Malgré un passage systémique limité après une application par voie vaginale, des interactions cliniquement significatives peuvent se

produire et ont été rapportées chez des patients prenant des anticoagulants oraux tels que la warfarine et l'acénocoumarol (augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique).

Chez ces patients, des précautions doivent être prises et l'INR doit être contrôlé plus fréquemment.

L'adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral peut s'avérer nécessaire pendant le traitement par éconazole et après son arrêt.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une foetotoxicité à fortes doses (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si ces résultats sont pertinents pour l'homme.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou f?totoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées à l'éconazole est insuffisant pour exclure tout risque.

En raison de l'absorption par la muqueuse vaginale, l'utilisation de GYNO-PEVARYL ne doit pas être envisagée au cours du 1er trimestre de la grossesse sauf si le médecin considère que cela est nécessaire.

GYNO-PEVARYL peut être utilisé au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le f?tus.

Allaitement

L'absorption du nitrate d'éconazole par la muqueuse vaginale est faible.

On ne sait pas si le nitrate d'éconazole passe dans le lait maternel chez l'homme.

L'allaitement est possible mais la prudence s'impose lorsque GYNO-PEVARYL est utilisé chez une patiente qui allaite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

La tolérance de GYNO?PEVARYL a été évaluée chez 3630 patients ayant participé à 32 essais cliniques. Sur la base des données de tolérance poolées issues de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (en % d'incidence) sont des affections de la peau et du tissu sous-cutané, telles que prurit (1,2%) et sensation de brûlure cutanée (1,2%).

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de GYNO?PEVARYL par voie vaginale au cours des essais cliniques (incluant les effets indésirables mentionnés ci-dessus) ainsi que les effets indésirables issus des données post-marketing (notifications spontanées).

Pour les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques, les catégories de fréquences présentées dans le tableau sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (

≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥1/10 000 à < 1/1 000); très rare (< 1/10 000).

Pour les effets indésirables rapportés à partir des données de notification spontanée, leur fréquence est indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables			
	Catégories de fréquence			
	Fréquent (?1/100 à 1<10)	Peu fréquent (?1/1 000 à <1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, Sensation de brûlure cutanée	Rash	Erythème	Angi?dème, Urticaire, Dermatite de contact, Exfoliation cutanée
Affection des organes de reproduction et du sein		Sensation de brûlure vulvo-vaginale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Douleur au site d'application, Irritation au site d'application, Gonflement au site d'application

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

En cas de surdosage avec GYNO-PEVARYL les évènements indésirables attendus sont similaires aux effets indésirables listés en rubrique 4.8.

En cas d'ingestion accidentelle, des nausées, des vomissements ou des diarrhées peuvent apparaitre. Il faut procéder à un traitement symptomatique, si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIINFECTIEUX ET ANTISEPTIQUES A USAGE GYNECOLOGIQUE, code ATC : G01AF05.

Le nitrate d'éconazole est un dérivé imidazolé doué d'une activité antifongique et antibactérienne.

L'activité a été démontrée in vitro et s'exerce sur les agents responsables des mycoses cutanéo-muqueuses :

- les candida et autres levures (agents des mycoses vaginales),
- les bactéries Gram + parfois responsables d'une surinfection.

In vitro, les tentatives de sélection de souches de Candida albicans résistantes à l'éconazole n'ont pas mis en évidence de résistances acquises ; in vivo, ce risque est infime.

Mécanisme d'action

Différent de celui des antibiotiques, il se situe à plusieurs niveaux : membranaire (augmentation de la perméabilité), cytoplasmique (inhibition des processus oxydatifs au niveau des mitochondries), nucléaire (inhibition de la synthèse de l'ARN).

Ce dosage est adapté au traitement court.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans l'espèce humaine, l'éconazole est faiblement absorbé après administration vaginale.

Les concentrations maximales d'éconazole et/ou de ses métabolites dans le plasma ou le sérum observées 1 - 2 jours après administration sont approximativement de 65 ng/ml pour un ovule de 150 mg. Pour un ovule de 150 mg, approximativement 5% de la dose d'éconazole sont absorbés.

Distribution

Dans la circulation systémique, l'éconazole et/ou ses métabolites sont fortement liés (> 98%) aux protéines plasmatiques.

Biotransformation et élimination

L'éconazole est fortement métabolisé par oxydation, désamination et /ou O-désalkylation et les métabolites sont éliminés par voies rénale et fécale.

L'excipient forme une émulsion fine et adhérente qui permet une pénétration du nitrate d'éconazole dans tous les replis de la muqueuse vaginale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité sub-chronique

Le foie a été identifié comme étant l'organe cible. La marge de sécurité associée à cet effet est importante.

Fonctions de la reproduction

Les études réalisées n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de tératogénicité mais une foetotoxicité à fortes doses.

Allaitement

Après administration orale de nitrate d'éconazole chez des rates allaitantes, l'éconazole et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait et retrouvés chez des petits allaités.

Génotoxicité

Les études réalisées suggèrent l'induction d'aneuploïdie et certaines études indiquent un effet mutagène. L'ensemble de ces études indique cependant que les effets génotoxiques sont limités.

Tolérance locale

Les études effectuées n'ont révélé aucune irritation cutanée ou vaginale, aucune phototoxicité ni sensibilisation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycérides hémi-synthétiques solides

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PE) de 3 ovules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KARO PHARMA AB
BOX 16184
103 24 STOCKHOLM
SUÈDE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 320 227 6 2 : 3 ovules sous plaquette thermoformée (PVC/PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.