ANSM - Mis à jour le : 09/02/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PEVARYL 1 %, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nitrate d'éconazole..... 1,0 g

Pour 100 g de crème.

Excipients à effet notoire : acide benzoïque, hydroxyanisole butylé (E320).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Candidoses

Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*. Cependant, la mise en évidence d'un Candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

- Traitement des mycoses des plis non macérées : intertrigo génital, sous-mammaire, interdigital.

- Traitement des mycoses des ongles : onyxis, périonyxis. Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.

Le traitement antifongique d'un foyer digestif et/ou vaginal éventuel s'impose dans les candidoses des plis inguinaux et inter-fessiers pour éviter les récidives.

Dermatophyties

- Traitement :
  - Dermatophyties de la peau glabre.
  - Intertrigos génitaux et cruraux non macérées.
- Traitement des teignes. Un traitement systémique antifongique associé est nécessaire.

Erythrasma

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Appliquer PEVARYL sur la peau 2 à 3 fois par jour, sans dépasser 3 applications par jour. Le traitement doit être poursuivi pendant 2 à 4 semaines.

Mode d'administration

Voie cutanée.

Appliquer la crème sur les lésions à traiter avec le bout des doigts, quelques gouttes ayant été déposées dans le creux de la main ou directement sur les lésions. Masser de façon douce et régulière jusqu'à pénétration complète.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour usage externe uniquement.

- Candidoses : il est déconseillé d'utiliser un savon à pH acide (pH favorisant la multiplication du Candida).

- Il faut tenir compte du risque de passage systémique dans les situations où le phénomène d'occlusion locale peut se reproduire (par exemple sujets âgés, escarres, intertrigo sous-mammaire).

- Ne pas appliquer dans l'œil, le nez ou en général sur des muqueuses.

- Interaction médicamenteuse avec les antivitamines K : l'INR doit être contrôlé plus fréquemment et la posologie de l'antivitamine K, adaptée pendant le traitement par PEVARYL et après son arrêt (voir rubrique 4.5).

- Ce médicament contient de l'acide benzoïque et peut provoquer une irritation locale. L'acide benzoïque peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

- Ce médicament contient de l'hydroxyanisole butylé (E320) et peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

- Si une réaction d'hypersensibilité (allergie) ou d'irritation apparaît, le traitement doit être interrompu.

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

L’éconazole est un inhibiteur connu du CYP3A4/2C9.

+ **Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)**

Augmentation de l'effet de l’antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l’antivitamine K pendant le traitement par éconazole et après son arrêt.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études précliniques ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
L'absorption systémique de l'éconazole est faible (10 %) après application sur peau saine chez l'homme. Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées sur les effets nocifs de l'utilisation de PEVARYL chez les femmes enceintes, ni de données épidémiologiques pertinentes.
En conséquence, PEVARYL ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse, sauf si le médecin estime que c’est essentiel pour la mère.
PEVARYL peut être utilisé au cours des deuxième et troisième trimestres, si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur les risques éventuels pour le fœtus.

Allaitement

Après administration orale de nitrate d'éconazole à des rates allaitantes, l'éconazole et/ou ses métabolites ont été excrétés dans le lait et ont été retrouvés chez les ratons.
On ne sait pas si l'application cutanée de PEVARYL peut entraîner une absorption systémique suffisante d'éconazole pour produire des quantités détectables dans le lait maternel. La prudence devrait être exercée quand PEVARYL est utilisé par des mères qui allaitent. Ne pas appliquer sur les seins en période d’allaitement.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

La sécurité de PEVARYL, toutes formes confondues, a été évaluée sur 470 patients qui ont participé à 12 essais cliniques traités soit par la forme crème (8 essais cliniques), soit par la forme émulsion (4 essais cliniques). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : prurit (1,3%), sensation de brûlure (1,3%), douleur (1,1%).

Les effets indésirables rapportés au cours d’essais cliniques et depuis la mise sur le marché de PEVARYL toutes formes confondues sont classés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	**Fréquence : effet indésirable**
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : prurit, sensation de brûlure Peu fréquent : érythème

Fréquence indéterminée : angiœdème, dermite de contact, rash, urticaire, vésicule cutanée, exfoliation de la peau	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : douleur Peu fréquent : gêne, gonflement

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

Traitement :

PEVARYL ne doit être utilisé que par voie cutanée. En cas d'ingestion accidentelle, le traitement sera symptomatique.

Si ce médicament est accidentellement appliqué sur les yeux, rincer avec de l'eau claire ou une solution saline et consulter un médecin si les symptômes persistent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIFONGIQUE A USAGE TOPIQUE - DERIVES IMIDAZOLES ET TRIAZOLES, code ATC : D01AC03.

Mécanisme d'action

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

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

- Dermatophytes (Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum),
- Candida et autres levures,
- *Malassezzia furfur* (agent du *Pityriasis Capitis* et du *Pityriasis Versicolor*),
- Moisissures et autres champignons.

L'activité antibactérienne a été démontrée *in vitro* vis-à-vis des bactéries Gram +.

Son mécanisme d'action, différent de celui des antibiotiques, 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).

- Activité sur *Corynebacterium minutissimum* (érythrasma),
- Actinomycètes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les expériences *in vivo* effectuées chez les volontaires sains (avec ou sans pansement occlusif) ont montré que le nitrate d'éconazole pénétrait les couches cellulaires dermiques les plus profondes. Dans les couches supérieures du derme et dans l'épiderme, le nitrate d'éconazole atteint des concentrations fongicides. Le nitrate d'éconazole s'accumule en grandes quantités dans la couche cornée et y demeure pendant 5 à 16 heures. La couche cornée joue ainsi un rôle de réservoir.

Le taux de résorption systémique se situe entre 0,5 % et 2 % environ de la dose appliquée.

Le passage transcutané peut être augmenté sur peau lésée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Un faible taux de survie néonatale et une toxicité fœtale n’ont été rapportés qu’en cas de toxicité maternelle. Dans les études animales, le nitrate d'éconazole n'a montré aucun effet tératogène mais il était fœtotoxique chez les rongeurs pour des doses maternelles de 20 mg/kg/j en sous-cutané et 10 mg/kg/j per os. La transposabilité de ces observations à l'homme est inconnue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarates d'éthylèneglycol et de macrogols 300 et 1500 (Téfose 63), paraffine liquide, glycérides polyglycolysés insaturés (Labrafil M 1944 CS), acide benzoïque, hydroxyanisole butylé (E320), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 g en tube (Aluminium) recouvert intérieurement d'un vernis époxyphénolique.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

KARO PHARMA AKTIEBOLAG
BOX 16184
103 24 STOCKHOLM
SUÈDE

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

- CIP 34009 318 522 4 7 : 30 g en tube (aluminium verni).

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

Date de première autorisation : 5 janvier 1996
Date de dernier renouvellement : 5 janvier 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

15 novembre 2021

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.