

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Veregen 100 mg/g unguent

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g unguent conține 100 mg extract (sub formă de extract uscat, rafinat) de *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze folium (frunze de ceai verde) (24-56:1), corespunzător la galat de epigalocatechină (EGCg) 55-72 mg.

Solvent de primă extracție: apa.

Excipienți cu efect cunoscut:

1 g unguent conține propilenglicol monopalmitostearat 50 mg și izopropil miristat 350 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Unguent.

Unguent omogen, de culoare brună, lipsit de particule granulare.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Veregen este indicat pentru tratamentul cutanat al condiloamelor (verucilor) genitale externe și perianale (*condylomata acuminata*) la pacienți imunocompetenți cu vârsta peste 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze pentru adulți

Se aplică de trei ori pe zi o cantitatea de unguent echivalentă cu 0,5 cm unguent sub forma unei singure doze totale de până la 250 mg Veregen unguent (doză zilnică totală 750 mg), la nivelul condiloamelor externe genitale și perianale.

Durata administrării

Tratamentul cu Veregen trebuie continuat până la dispariția completă a tuturor condiloamelor, dar nu mai mult de 16 săptămâni în total (durata maximă), chiar dacă apar noi condiloame în perioada tratamentului.

Copii și adolescenți

Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea utilizării Veregen la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Un număr insuficient de pacienți vârstnici au fost tratați cu Veregen unguent pentru a determina dacă aceștia răspund în mod diferit față de pacienții mai tineri.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pacienții cu disfuncție hepatică severă (de exemplu creșterea relevantă clinic a enzimelor hepatice, creșterea bilirubinei, creșterea INR) nu trebuie să folosească Veregen datorită datelor insuficiente privind siguranța (vezi pct 4.4 și 4.8).

Mod de administrare

O cantitate mică de Veregen trebuie aplicată pe fiecare verucă cu ajutorul degetelor, tamponând pentru a asigura acoperirea completă și lăsând un strat subțire de unguent pe condiloame (în total maximum 250 mg pentru toate condiloamele/pentru o singură doză).

Se aplică numai pe zonele afectate; trebuie evitată aplicarea la nivelul vaginului, uretrei sau anusului.

A nu se aplica pe membranele mucoase.

Numai pentru utilizare cutanată.

Dacă o doză este omisă, pacientul trebuie să continue conform schemei de tratament obișnuite.

Este recomandată spălarea mâinilor înainte și după aplicarea Veregen. Nu este necesară îndepărtarea unguentului de pe suprafața tratată înainte de următoarea aplicare.

Veregen trebuie îndepărtat de pe zona tratată înainte de contactul sexual.

Pacientele care utilizează tampoane interne trebuie să introducă tamponul înainte de aplicarea Veregen.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A se evita contactul cu ochii, nările, buzele și gura.

Veregen nu trebuie aplicat pe răni deschise, tegumente lezate sau inflamate.

Tratamentul cu Veregen nu este recomandat până când pielea nu este complet vindecată după orice tratament anterior chirurgical sau medicamentos.

Veregen nu a fost evaluat pentru tratamentul condiloamelor uretrale, intravaginale, cervicale, rectale sau intraanale și nu trebuie utilizat în tratamentul acestora.

Pacientele cu condiloame genitale la nivelul regiunii vulvare trebuie să utilizeze unguentul cu precauție deoarece tratamentul în această zonă este asociat mai frecvent cu reacții adverse locale severe (vezi pct. 4.8).

Trebuie evitată aplicarea accidentală la nivel vaginal. În cazul aplicării accidentale în vagin se spală imediat unguentul cu apă caldă și săpun delicat.

Pacienții necircumciși care urmează tratament pentru condiloame situate sub prepuț, vor retracta prepuțul și vor spăla zilnic zona pentru a preveni fimoză. În cazul apariției semnelor de strictură (exemplu ulcerare, indurație sau dificultate crescândă de a retracta prepuțul), tratamentul trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului pot să apară noi condiloame.

Trebuie utilizate prezervative până la vindecarea completă a tuturor condiloamelor, deoarece Veregen nu distruge virusul HPV și nu previne transmiterea bolii.

Veregen poate reduce eficiența prezervativelor și a diafragmei vaginale. Din acest motiv, unguentul

trebuie îndepărtat prin spălare de pe zona tratată, înainte de utilizarea prezervativelor și a contactului sexual. Trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare.

În cazul în care partenerul sexual al pacientului este infectat, se recomandă tratarea partenerului pentru a preveni reinfectarea pacientului.

Nu expuneți suprafețele tratate la lumina soarelui sau la radiații UV, deoarece Veregen nu a fost testat în aceste condiții.

Trebuie evitată folosirea unui pansament ocluziv (vezi pct. 4.8).

Veregen pătează îmbrăcămintea și lenjeria de pat.

Reacții inflamatorii locale de intensitate redusă, cum sunt eritemul, pruritul, iritația (frecvent senzație de arsură), durerea și edemul la nivelul locului de administrare sunt foarte frecvente și nu conduc la întreruperea tratamentului. Aceste simptome dispar după primele săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8).

Întreruperea tratamentului poate fi indicată în cazul unor reacții locale intense care pot determina disconfort inacceptabil sau creșterea severității sau asocierea cu o reacție la nivelul nodulilor limfatici. Tratamentul cu Veregen poate fi reluat după diminuarea reacției cutanate. În cazul apariției unor reacții locale veziculare, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze medicului pentru a exclude o infecție cu herpes genital.

Eficacitatea și siguranța nu au fost investigate la pacienții care iau medicamente imunomodulatoare. Acești pacienți nu trebuie să utilizeze Veregen unguent.

Nu au fost investigate siguranța și eficacitatea după mai mult de 16 săptămâni de tratament sau pentru cure multiple de tratament.

Pacienții cu disfuncție hepatică severă (de exemplu creștere relevantă clinic a enzimelor hepatice, creștere a bilirubinei, creșterea INR) nu trebuie să folosească Veregen datorită datelor insuficiente privind siguranța (vezi pct 4.8).

Veregen conține propilenglicol monopalmitostearat care poate provoca iritație cutanată și izopropil miristat care poate provoca iritație și sensibilizare cutanată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Utilizarea concomitentă a altor tratamente locale în zona condiloamelor trebuie evitată (inclusiv băi de șezut, zinc sau vitamina E aplicate local, etc.).

Administrarea concomitentă a unor preparate orale care conțin doze mari de extract de ceai verde (suplimente alimentare) trebuie evitată (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există sau sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea Veregen la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite administrarea Veregen în timpul sarcinii, deși expunerea sistemică la galat de epigalocatechină este de așteptat să fie scăzută ca urmare a aplicării cutanate a Veregen.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Veregen sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat.

Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului/ sugarului alăptat la sân deoarece expunerea sistemică la galat de epigalocatechină este de așteptat să fie scăzută ca urmare a aplicării cutanate a Veregen.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul asupra fertilității la șobolan după aplicarea cutanată (masculi) și respectiv, vaginală (femele) (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este puțin probabil ca tratamentul cu Veregen să exercite vreun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice pivot, 400 pacienți au fost tratați cu Veregen 10% unguent administrat cutanat. (Suplimentar, 397 pacienți au fost tratați cu Veregen 15% unguent). Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate au fost reacțiile cutanate locale și reacțiile la locul de aplicare din zona de tratament a condiloamelor. Per total, 83,5% dintre pacienți au prezentat astfel de reacții adverse. Cel mai frecvent au fost observate eritemul, pruritul, iritația (cel mai frecvent senzația de arsură), durerea, edemele, ulcerările, indurațiile sau veziculele. Reacțiile cutanate locale raportate au fost de intensitate ușoară la 24,8% pacienți, intensitate moderată la 32,0% pacienți (36,3% bărbați și 27,1% femei); reacții severe au fost raportate la 26,8% cel puțin o dată pe parcursul tratamentului (20,8% bărbați, 33,5% femei). Procentul de pacienți cu cel puțin o reacție cutanată locală severă a fost de 26,3% (87/331) la subiecți numai cu condiloame genitale, 23,1% (6/26) la subiecți cu condiloame anale și 32,6% (14/43) la subiecți cu condiloame genitale și anale.

Reacțiile cutanate locale de intensitate ușoară sunt asociate cu mecanismul de acțiune și nu duc la întreruperea tratamentului.

Pacientele cu condiloame la nivelul vulvei au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor cutanate locale și la locul de administrare.

Patru paciente (1%) și-au întrerupt tratamentul o singură dată din cauza durerii la nivelul locului de aplicare, a anesteziei și dermatitei. O pacientă (0,3%) și-a oprit tratamentul cu Veregen 10% unguent din cauza senzației de arsură, durerii și mâncărimei la nivel perineal.

La o pacientă a fost raportată vulvovaginita severă în timpul tratamentului cu Veregen 10% unguent.

Fimoza a apărut la 1,9% (4/212) dintre subiecții de sex masculin necircumciși.

Într-un studiu de sensibilizare cutanată s-au observat reacții de hipersensibilitate la 5/209 subiecți (2,4%). În caz de hipersensibilitate la Veregen 10%, tratamentul trebuie întrerupt.

Tabel 1: Reacțiile adverse (raportate înainte și după punerea pe piață) care au fost cel puțin posibil asociate cu tratamentul cu Veregen 10%, sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$).

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de	Reacții locale la nivelul locului de administrare, cum sunt: eritemul,	Reacții locale la nivelul locului de administrare, cum sunt: exfolierea, supurația, sângerarea și	Reacții locale la locul de administrare, cum sunt: decolorarea,

administrare	pruritul, iritația/senzația de arsură, durerea, ulcerația, edemul, indurația, veziculele	edemul	disconfortul, uscăciune, eroziunile, fisurile, hiperstezia, anestezia, cicatricile, nodulii, dermatita, hipersensibilizarea, necroză locală, papulele și eczemele
Tulburări hematologice și limfatice		Limfadenită/limfadenopatie inghinală	
Infecții și infestări			Infecții la locul de administrare, pustule la locul de administrare, infecție cu herpesul genital, infecție cu stafilococ, uretrită, candidoză vaginală, vulvovaginită
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie, senzație iminentă de micțiune, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului:		Fimoză	Balanită, dispareunie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate și erupții cutanate papulare

Reacțiile adverse au fost observate numai după utilizarea celei mai mari concentrații (Veregen 15% unguent).

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):

Piodermită, vulvită, stenoză de meat uretral și secreții vaginale.

Reacțiile adverse s-au manifestat cu o incidență mai mare în condițiile prezenței unei ocluzii (vezi pct 4.4)

Evoluția reacțiilor adverse locale

Reacțiile locale de severitate maximă au fost observate în primele săptămâni de tratament.

Efecte atribuite clasei

Datele din literatură descriu cazuri de hepatotoxicitate apărute ca urmare a administrării orale a unor doze mari de extract de ceai verde. Studiile clinice, datele de supraveghere după punerea pe piață și studiile non-clinice cu Veregen nu au evidențiat nicio reacție adversă asupra funcției hepatice. Cu toate acestea, pentru a îmbunătăți baza de date privind siguranța medicamentului pentru Veregen, orice semne de disfuncție hepatică în timpul tratamentului cu Veregen trebuie raportate deținătorului autorizației de punere pe piață.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj. În caz de administrare orală accidentală este recomandat tratament simptomatic. Nu există niciun antidot specific pentru Veregen. Nu există experiență cu privire la administrarea orală a medicamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Chimioterapice pentru uz topic, antivirale, codul ATC: D06BB12

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Mecanismul de acțiune al extractului din frunzele de ceai verde nu este cunoscut. Așa cum se arată în studiile non-clinice, extractul din frunzele de ceai verde acționează prin inhibarea creșterii keratinocitelor activate și prin efectele antioxidante la locul de administrare. Semnificația clinică a acestor date nu este cunoscută.

Eficacitate și siguranță clinică

Rezultatele din două studii pilot, de eficacitate și siguranță, independente, de fază III, efectuate la pacienți imunocompetenți cu vârsta de 18 ani sau mai în vârstă au arătat ca tratamentul cu Veregen 10%, de 3 ori pe zi, timp de până la 16 săptămâni a fost semnificativ mai eficient decât placebo, așa cum este evaluată dispariția vizibilă completă a tuturor condiloamelor externe genitale și perianale (exemplu condiloamele existente anterior tratamentului și condiloamele care au apărut în timpul tratamentului).

În ambele studii, suprafața medie inițială a condiloamelor a fost de 48,5 mm² (cuprinsă între 12 și 585 mm²), iar numărul mediu inițial de condiloame a fost de 6 (cuprins între 2 și 30).

Doza medie utilizată a fost 456,1 mg/zi (cu valori cuprinse între 23,8 și 1283 mg/zi).

La 401 pacienți tratați cu Veregen 10% unguent, frecvența dispariției complete a tuturor condiloamelor a fost de 52,4% la ambele sexe, comparativ cu 35,3% la 207 pacienți tratați cu placebo (raportul probabilităților: 2,0 [95% interval de încredere 1,4 – 2,9]; p<0,001). (Analiza ITT (intenție de tratament); Ultima observație efectuată, pacienți la care lipsesc datele setate la “fără dispariție completă”).

La paciențe, frecvența dispariției complete a tuturor condiloamelor a fost de 60,8%, comparativ cu 43,8% la pacientele tratate cu placebo (p=0,001).

La pacienții de sex masculin, frecvența dispariției complete a tuturor condiloamelor a fost de 44,8%, comparativ cu 28,8% la pacienții tratați cu placebo (p<0,005).

Pentru pacienții tratați cu Veregen care au finalizat studiile, rata de dispariție a condiloamelor a fost de 60,7% [210/346] (ambele sexe) comparativ cu 44,2% [73/165] la pacienții tratați cu placebo.

Pentru pacienții tratați cu Veregen 10%, timpul mediu până la dispariția tuturor condiloamelor a fost de 16 săptămâni. Incidența recurenței vizuale a condiloamelor, în perioada de monitorizare la 3 luni după tratament, la pacienții cu dispariție completă a fost de 6,5% (13/201) la cei tratați cu Veregen 10% și de 5,8% (4/69) la pacienții tratați cu placebo.

Pentru profilul de siguranță, vezi pct. 4.8 și 5.3.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pe baza datelor consistente obținute în cadrul studiilor de expunere (administrare topică de Veregen 15% și băuturi cu ceai verde) este de așteptat ca expunerea sistemică la catechine după aplicare cutanată a Veregen să nu depășească expunerea sistemică observată la consumul oral de ceai verde. După aplicarea cutanată a 750 mg Veregen 15% (conținând galat de epigallocatechină (EGCg) 72 mg, principala catechină din Veregen) C_{max} este de aproximativ 7 ng/ml pentru EGCg din plasmă, cea mai mare valoare măsurată fiind de 7,34 ng/ml. Acest rezultat a fost obținut doar la un singur pacient. Așadar, se pare că nu există niciun indiciu care să sugereze faptul că expunerea sistemică la catechine după aplicarea cutanată de Veregen poate depăși expunerea sistemică obținută după consumul pe cale orală de ceai verde, recunoscut ca și băutură consumată în întreaga lume. C_{max} raportate în literatură pentru EGCg după administrarea orală a băuturilor cu ceai verde sunt toate în mod constant cu mult peste concentrațiile măsurate sporadic la pacienți în studiile de expunere (pe baza unui consum de EGCg > 50 mg: 1 ceașcă de ceai circa 50 – 200 mg EGCg).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice de siguranță au fost obținute în urma testării extractului din frunze de ceai verde sau a concentrației mari Veregen 15% unguent.

Nu s-a evidențiat niciun risc special pentru om, privind siguranța farmacologică, genotoxicitatea și potențialul carcinogen (medicament din plante).

În studiile convenționale privind toxicitatea după doze repetate, nu au putut fi observate la administrarea Veregen 15% unguent alte efecte în afara efectelor locale. Rezultatele sunt complet aplicabile pentru concentrația mai mică de Veregen 10% unguent.

Efectele adverse după aplicarea cutanată au fost limitate la locul de aplicare și au constat în iritație cutanată, inclusiv eritem, edem și reacții inflamatorii.

Severitatea de-a lungul timpului a acestor semne locale a scăzut sub tratament continuu.

Aplicarea unguentului Veregen 15% direct în vagin, testată ca o posibilă cale de administrare accidentală la om, a condus la răspunsuri inflamatorii locale tranzitorii severe.

Studii relevante la animale indică un potențial de sensibilizare a pielii.

Nu au fost observate efecte asupra fertilității la șobolan după administrare cutanată la masculi și vaginală la femele. Dezvoltarea embriofetală nu a fost influențată după administrarea vaginală la șobolan. După injectarea subcutanată la iepure a fost observată toxicitate maternă caracterizată prin iritație locală accentuată, urmată de scăderea greutatei corporale și a consumului de alimente, care au dus la efecte directe asupra dezvoltării embrio-fetale (greutate fetală redusă și osificare întârziată). Nu s-a observat nici o dovadă de teratogenitate.

După administrare orală (nu există date cinetice disponibile) s-au observat anomalii cefalice specifice (hidrocefalie, ventricul stâng mărit și/sau dilatarea plexului coroid) la fetele unice la toate grupele tratate ale ambelor specii, dar nu și în grupurile de control. Nu este cunoscută relevanța clinică.

Într-un studiu de dezvoltare pre- și postnatală la șobolan folosind administrarea vaginală a Veregen 15% au fost observate efecte adverse (toxicitate maternă, incluzând nașterea de pui morți).

Efectele observate pe baza datelor toxicocinetice disponibile din studiile cu administrare vaginală și subcutanată privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, au apărut la concentrații sistemice semnificativ mai mari, comparativ cu cele anticipate la pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Vaselină albă (conține 10 ppm α -tocoferol racemic total)

Ceară albă de albine

Izopropil miristat

Alcool oleic
Propilenglicol monopalmitostearat

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere: 6 săptămâni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tub din aluminiu de culoare albă, cu capac din PEÎD cu orificiul sigilat.

Un tub conține 15 g sau 30 g unguent.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Meditrina Pharmaceuticals LTD
Herakleitou 117, 15238 Halandri, Atena
Grecia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9021/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2017