

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Veregen 100 mg/g mazilo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g mazila vsebuje 100 mg prečiščenega suhega ekstrakta lista čajevca (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) (24-56:1), kar ustreza: 55-72 mg (-)-epigalokatehin galata (EGCg).
Prvo ekstrakcijsko topilo: voda

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 g mazila vsebuje:
50 mg propilenglikolmonopalmitat stearata
350 mg izopropilmiristata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mazilo

rjavо, gladko mazilo brez zrnatih delcev

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Veregen je indicirano za dermalno zdravljenje bradavic na zunanjem spolovilu in perianalnih bradavic (*condylomata acuminata*) pri imunokompetentnih bolnikih, starih več kot 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje za odrasle

Trikrat na dan se na vse bradavice zunanjih spolovil in perianalne bradavice nanese skupni enkratni odmerek največ 250 mg zdravila Veregen mazilo, kar ustreza približno 0,5 cm iztisnjene mazila (750 mg skupni dnevni odmerek).

Trajanje uporabe

Zdravljenje z zdravilom Veregen je treba nadaljevati, dokler vse bradavice v celoti ne izginejo, vendar ne dlje kot 16 tednov skupaj (najdaljše trajanje), tudi če se v času zdravljenja pojavijo nove bradavice.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Veregen pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso preučili. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Z zdravilom Veregen ni bilo zdravljenе dovolj veliko število starejših bolnikov, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki.

Bolniki z jetrno okvaro

Bolniki s hudo okvaro jeter (npr. klinično pomembnim zvišanjem jetrnih encimov, zvišanjem bilirubina, zvišanjem INR) zdravila Veregen ne smejo uporabljati zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Način uporabe

Na vsako bradavico je treba s prsti nanesti majhno količino zdravila Veregen in ga vtreti, da bradavico povsem prekrije s tanko plastjo mazila (skupaj največ 250 mg za vse bradavice/na enkratni odmerek).

Mazilo se nanaša le na prizadete predele; vsakršno nanašanje v nožnico, sečnico ali zadnjik je treba preprečiti.

Ne nanašajte na sluznice.

Samo za dermalno uporabo.

Če bolnik izpusti odmerek, naj nadaljuje z običajnim režimom zdravljenja.

Pred nanosom zdravila Veregen in po njem je priporočljivo umivanje rok. Predela, na katerega se mazilo nanaša, pred ponovnim nanosom ni treba izprati.

Pred spolno aktivnostjo je treba zdravilo Veregen izprati z zdravljenih predelov.

Ženske, ki uporabljajo tampone, naj si tampon vstavijo pred nanosom zdravila Veregen.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preprečite stik z očmi, nosnicami, ustnicami in usti.

Zdravila Veregen ne nanašajte na odprte rane, razpokano ali vneto kožo.

Zdravljenje z zdravilom Veregen ni priporočljivo, dokler se koža po predhodnih kirurških posegih ali zdravljenju z zdravili popolnoma ne zaceli.

Uporabe zdravila Veregen za zdravljenje bradavic v sečnici, nožnici, na materničnem vratu ali za zdravljenje rektalnih in intraanalnih bradavic niso ocenili in se za zdravljenje teh bolezni ne sme uporabljati.

Bolnice z genitalnimi bradavicami na predelu vulve morajo mazilo uporabljati previdno, saj je zdravljenje tega predela pogosteje povezano s hudimi lokalnimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.8). Preprečiti je treba nehotni vnos v nožnico. V primeru nehotnega vnosa v nožnico mazilo takoj izperite s toplo vodo in blagim milom.

Neobrezani bolniki naj pri zdravljenju bradavic pod kožico penisa kožico vsak dan umaknejo in očistijo predel, da preprečijo nastanek fimoze. Pri pojavu zgodnjih znakov strikture (npr. ulceracija, otrdelost ali vedno težje umikanje kožice na penisu) je treba z zdravljenjem prenehati.

Med zdravljenjem lahko nastajajo nove bradavice.

Dokler vse bradavice ne izginejo popolnoma, je treba uporabljati kondome, saj zdravilo Veregen virusa HPV ne uniči in ne prepreči prenašanja bolezni. Zdravilo Veregen lahko oslabi kondome in vaginalne diafragme. Zato je treba mazilo z zdravljenih predelov pred uporabo kondoma in spolnim stikom izprati. Razmisliti je treba o uporabi dodatnih kontracepcijskih metod.

Za preprečitev ponovne okužbe bolnika je priporočljivo zdraviti spolnega partnerja bolnika, če je okužen.

Zdravljenega predela ne izpostavljajte soncu ali UV-žarkom, saj zdravila Veregen niso preskušali pod temi pogoji.

Ne uporabljajte okluzivnega povoja (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Veregen pušča madeže na oblačilu in posteljnini.

Blage lokalne kožne reakcije, kot so eritem, pruritus, draženje (povečini skelenje), bolečina in edem na mestu nanosa so zelo pogoste, vendar ne smejo povzročiti prekinitve uporabe mazila. Po prvem tednu zdravljenja bi se morale ublažiti (glejte poglavje 4.8).

Prekinitiv zdravljenja je morda nakazana v primeru bolj izrazite lokalne kožne reakcije, ki povzroči nesprejemljivo nelagodje, poslabša njihovo resnost ali je povezana z reakcijo bezgavk. Zdravljenje z zdravilom Veregen je mogoče začeti ponovno, ko se kožna reakcija ublaži.

V primeru, da se pojavi vezikulozna lokalna reakcija, je treba bolniku svetovati obisk pri zdravniku, ki bo izključil okužbo z genitalnim herpesom.

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki uporabljajo imunomodulatorje, niso preučevali. Ti bolniki zdravila Veregen ne smejo uporabljati.

Varnosti in učinkovitosti zdravljenja, ki traja več kot 16 tednov ali za več ciklov zdravljenja niso preučili.

Bolniki s hudo okvaro jeter (npr. klinično pomembnim zvišanjem jetrnih encimov, zvišanjem bilirubina, zvišanjem INR) zdravila Veregen ne smejo uporabljati zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Veregen vsebuje propilenglikolmonopalmitat stearat, ki lahko povzroči draženje kože, in izopropilmiristat, ki lahko povzroči draženje in senzibilizacijo kože.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasni uporabi drugih lokalnih zdravil na predelu bradavic se je treba izogniti (izognite se tudi sedečim kopelim, topikalnemu nanosu cinka ali vitamina E itd.).

Sočasni uporabi z velikimi odmerki peroralnih pripravkov ekstrakta lista čajevca (prehranski dodatki) se je treba izogniti (glejte poglavje 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Veregen pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti se je treba uporabi zdravila Veregen med nosečnostjo izogniti, čeprav se pričakuje, da bo sistemska izpostavljenost epigalokatehin galatu po dermalnem nanosu zdravila Veregen nizka.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Veregen ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Pričakovana sistemska izpostavljenost epigalokatehin galatu po dermalnem nanosu zdravila Veregen je nizka, zato se učinkov na doječe novorojence/otroke ne pričakuje.

Plodnost

Ni dokazov o vplivu na plodnost pri podganah po dermalnem (samci) in vaginalnem (samice) nanosu (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa ni verjetno, da bi zdravilo Veregen vplivalo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V ključnih kliničnih študijah so 400 oseb dermalno zdravili z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo. (Poleg tega so 397 oseb zdravili z zdravilom Veregen 150 mg/g mazilo). Neželeni učinki na mazilo, o katerih so najpogosteje poročali, so bili: lokalne kožne reakcije in reakcije na mestu nanosa zdravljenih bradavice. Na splošno so se neželeni učinki pojavili pri približno 83,5 % bolnikov. Najpogosteje so opazili eritem, pruritus, draženje (največkrat skelenje), bolečino, edem, razjedo, otrdelost in mehurčke. Lokalne reakcije so bile po intenzivnosti pri 24,8 % blage, pri 32,0 % zmerne (moški 36,3 %/ženske 27,1 %); o hudih reakcijah so vsaj enkrat med zdravljenjem poročali pri 26,8 % bolnikov (moški 20,8 %/ženske 33,5 %). Odstotek oseb z vsaj eno hudo, z zdravilom povezano lokalno reakcijo, je bil 26,3 % (87/331) samo za osebe z genitalnimi bradavicami, 23,1 % (6/26) za osebe z analnimi bradavicami in 32,6 % (14/43) za osebe z analnimi in genitalnimi bradavicami.

Blage kožne reakcije so povezane z načinom delovanja, zato zaradi njih zdravljenja ni treba prekinjati.

Pri bolnicah z bradavicami v vulvi je bila pojavnost lokalnih kožnih reakcij in reakcij na mestu nanosa višja.

Štiri bolnice (1 %) so zdravljenje enkrat prekinile zaradi bolečine na mestu nanosa, anestezije in dermatitisa. Ena bolnica (0,3 %) je zdravljenje z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo prekinila zaradi perinealnega skelenja, bolečine in srbenja.

Pri eni bolnici so med zdravljenjem z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo poročali o resnem vulvovaginitisu.

Fimoza se je pojavila pri 1,9 % (4/212) neobrezanih bolnikov.

V študiji senzibilizacije kože so preobčutljivost opazili pri 5/209 osebah (2,4 %). V primeru preobčutljivosti na zdravljenje z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo je treba zdravljenje prekiniti.

Preglednica 1: Neželeni učinki (o katerih so poročali v obdobju pred trženjem in v obdobju trženja), za katere obstaja vsaj možna povezava z zdravljenjem z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo, so našteje po organskih sistemih. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	lokalne reakcije na mestu nanosa, kot so eritem, pruritus, draženje/skelenje, bolečina, razjeda, edem, zatrdlina in mehurčki	lokalne reakcije na mestu nanosa kot so luščenje kože, izcedek, krvavitev in oteklina	lokalne reakcije na mestu nanosa kot so obarvanost, nelagodje, suhost, erozija, fisure, hiperestezija, anestezija, brazgotina, vozli, dermatitis, preobčutljivost, lokalna nekroza, papule in ekcem
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	-	ingvinalni limfadenitis/limfadenopatija	-

Infekcijske in parazitske bolezni	-	-	okužba na mestu nanosa, pustule na mestu nanosa, genitalni herpes, okužba s stafilokokom, uretritis, vaginalna kandidiaza, vulvovaginitis
Bolezni sečil	-	-	disurija, urgentna mikcija, polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk	-	fimoza	balanitis, disparevnija
Bolezni kože in podkožja	-	-	izpuščaj in papularni izpuščaj

Neželeni učinki, ki so jih opazili samo pri zdravlilu višje jakosti (zdravilo Veregen 150 mg/g mazilo).

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$):

pioderma, vulvitis, zožitev meatusa sečnice in vaginalni izcedek.

Neželeni učinki se pogosteje pojavljajo v okluzivnih pogojih (glejte poglavje 4.4).

Časovni potek lokalnih reakcij

Največjo povprečno resnost lokalnih reakcij so opazili prve tedne zdravljenja.

Učinek skupine

Podatki iz literature opisujejo primere hepatotoksičnosti po peroralnem vnosu velikih odmerkov suhega ekstrakta lista čajevca. Klinične študije, podatki iz spremljanja v obdobju trženja in neklinične študije z zdravilom Veregen, niso pokazale neželenih učinkov na delovanje jeter. Vendar pa je treba za izboljšanje podatkovne baze o varnosti zdravila Veregen vse znake slabega delovanja jeter med zdravljenjem z zdravilom Veregen poročati imetniku dovoljenja za promet z zdravilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. V primeru nezgodnega peroralnega zaužitja je indicirano simptomatsko zdravljenje. Specifičnega antidota za zdravilo Veregen ni. Izkušnje s peroralnim zaužitjem zdravila niso na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kemoterapevtiki za lokalno zdravljenje, protivirusna zdravila
Oznaka ATC: D06BB12

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Mehanizem delovanja suhega ekstrakta lista čajevca ni znan. Kot prikazujejo predklinične študije, suhi ekstrakt lista čajevca zavira rast aktiviranih keratinocitov in učinkuje antioksidativno na mestu nanosa. Klinična pomembnost teh izsledkov ni znana.

Klinična učinkovitost in varnost

Rezultati dveh neodvisnih ključnih študij varnosti in učinkovitosti 3. faze pri imunokompetentnih bolnikih, starih 18 let ali več, so pokazali, da je bilo zdravljenje z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo 3-krat na dan, ki traja do 16 tednov, značilno učinkovitejše od placeba. Merilo je bilo popolno vizualno izginotje vseh bradavic na zunanjih spolovilih in perianalnih bradavic (tj. bradavic, ki so obstajale pred zdravljenjem, in bradavic, ki so se pojavile med zdravljenjem).

Ob upoštevanju obeh študij je mediani predel bradavic ob izhodišču meril 48,5 mm² (razpon 12 do 585 mm²), mediano število bradavic ob izhodišču pa je bilo 6 (razpon 2 do 30).

Srednji uporabljeni odmerek je bil 456,1 mg/dan (razpon od 23,8 do 1.283 mg/dan).

Pri 401 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo, je bila stopnja popolnega izginotja vseh bradavic 52,4 % za oba spola v primerjavi s 35,3 % pri 207 bolnikih, zdravljenih s placebom (razmerje oboj: 2,0 [95-odstotni interval zaupanja 1,4 do 2,9]; $p < 0,001$). (analiza z namenom zdravljenja; nadaljevanje zadnjega opazovanja, bolniki z manjkajočimi vrednostmi so označeni kot "brez popolnega izginotja").

Pri bolnicah je bila stopnja popolnega izginotja vseh bradavic 60,8 % v primerjavi z 43,8 % bolnic, zdravljenih s placebom ($p = 0,001$).

Pri bolnikih je bila stopnja popolnega izginotja vseh bradavic 44,8 % v primerjavi z 28,8 % bolnikov, zdravljenih s placebom ($p = 0,005$).

Za bolnike, zdravljene z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo, ki so končali študije je bila stopnja izginotja vseh bradavic 60,7 % [210/346] (oba spola) v primerjavi z 44,2 % [73/165] za bolnike, zdravljene s placebom.

Za bolnike, zdravljene z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo, je bil mediani čas do popolnega izginotja vseh bradavic 16 tednov. V 3-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov, pri katerih so bradavice popolnoma izginile, so bradavice ponovno opazili pri 6,5 % bolnikov (13/201), zdravljenih z zdravilom Veregen 100 mg/g mazilo, in pri 5,8 % bolnikov (4/69), zdravljenih s placebom.

Za varnostni profil glejte poglavji 4.8 in 5.3.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Na podlagi doslednih podatkov, pridobljenih v študijah izpostavljenosti (topikalni nanos zdravila Veregen 150 mg/g mazilo in peroralne oblike čajevca) se lahko pričakuje, da sistemska izpostavljenost katehinom po dermalnem nanosu zdravila Veregen ne bo presegla sistemske izpostavljenosti po peroralnem zaužitju čajevca. Po dermalnem nanosu 750 mg zdravila Veregen 150 mg/g mazilo (ki vsebuje 72 mg epigalokatehin galata (EGCg), glavni katehin zdravila Veregen), je C_{max} v območju 7 ng/ml za EGCg v plazmi, pri čemer je najvišja izmerjena vrednost 7,34 ng/ml. Ta izsledek je bil omejen na enega samega bolnika. Zato ni znakov za sistematsko sistemsko izpostavljenost katehinom po topikalnem nanosu zdravila Veregen, ki bi presegla sistemsko izpostavljenost, doseženo pri peroralnem uživanju čajevca, ki je globalno uveljavljen napitek. Vsi C_{max} za EGCg, o katerih so poročali v literaturi po peroralnem vnosu čajevca, so bili dosledno veliko nad sporadičnimi koncentracijami, izmerjenimi pri bolnikih v študiji izpostavljenosti (na podlagi vnosa EGCg > 50 mg: 1 skodelica čaja 50 – 200 mg EGCg).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o varnosti so bili pridobljeni s suhim ekstraktom lista čajevca ali višjo jakostjo zdravila Veregen 150 mg/g mazilo. Podatki na osnovi farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka (zeliščni pripravki). V običajnih študijah pri ponavljajočih se odmerkih pri uporabi zdravila Veregen 150 mg/g mazilo niso opazili nobenih drugih učinkov, razen lokalnih. Rezultati v celoti veljajo tudi za nižjo jakost zdravila Veregen 100 mg/g mazilo.

Neželeni učinki po dermalnem nanosu so omejeni na mesto nanosa in se izražajo kot draženje kože, vključno z eritemom, edemom in vnetnimi reakcijami. Resnost teh lokalnih znakov se je v teku nadaljevanja zdravljenja zmanjšala. Neposredni nanos zdravila Veregen 150 mg/g mazilo v nožnico, ki so ga preskusili kot možnost nehotnega vnosa, je povzročil hud prehodni lokalni vnetni odziv. Študije pri živalih z zdravilom Veregen 150 mg/g mazilo kažejo na možno senzibilizacijo kože.

Učinkov na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih po dermalnem nanosu in pri podganjih samicah po vaginalnem nanosu niso opazili. Vaginalni nanos pri podganah ni imel vpliva na embrio-fetalni razvoj. Po subkutanem injiciranju kuncem je prišlo do toksičnosti za mater z izrazitim lokalnim draženjem, čemur je sledilo zmanjšanje telesne mase in zaužitja hrane, kar je povzročilo enak vpliv na razvoj ploda (zmanjšanje mase ploda in zapoznelo zakostenevanje). Ni podatkov o teratogenosti. Po peroralnem dajanju (kinetičnih podatkov ni na voljo) so opazili specifične cefalne abnormalnosti (hidrocefalus, povečan levi ventrikel in/ali dilatacija horoidnega plexusa) pri posameznih plodih v vseh zdravljenih skupinah obeh vrst, vendar ne v kontrolnih skupinah. Klinični pomen ni znan.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah pri vaginalnem nanosu zdravila Veregen 150 mg/g mazilo so opazili neželene učinke (toksičnost za mater, vključno z mrtvorojenci). Na podlagi razpoložljivih toksikokinetičnih podatkov iz študij vaginalne in subkutane uporabe so se opaženi učinki na sposobnost razmnoževanja pojavili pri značilno višjih sistemskih koncentracijah v primerjavi s pričakovanimi koncentracijami pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

beli vazelin (vsebuje *vseracemni- α* -tokoferol),
beli vosek,
izopropilmiristat,
oleilalkohol,
propilenglikolmonopalmitat stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Po prvem odprtju uporabite v 6 tednih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela aluminijasta tuba z belim HDPE zamaškom in zapečateni odprtino.
Ena tuba vsebuje 15 g ali 30 g mazila.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

NORDIC Pharma, s.r.o.
K Rybníku 475
252 42 Jesenice
Češka republika

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/01631/001 (škatla s tubo s 15 g mazila)
H/12/01631/002 (škatla s tubo s 30 g mazila)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 01.08.2012
Datum zadnjega podaljšanja: 01.10.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.04.2016