

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Вереген 10% маз
Veregen 10% ointment

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 g маз съдържа 100 mg рафиниран сух екстракт от листа на зелен чай (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, folium) (24-56:1), съответстващ на 55-72 mg (-)-эпигалокатехин галат (EGCg). –
Първи екстрагент - вода

Помощни вещества с известно действие:

1 g от мазта съдържа:

50 mg пропиленгликол монопалмитостеарат

350 mg изопропил миристат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

Гладка, кафеникава маз, без твърди частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вереген е показан за кожно лечение на външни генитални и перианални кондилиоми (*condylomata acuminata*) при имунокомпетентни пациенти на възраст над 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при възрастни

До 250 mg Вереген маз като обща единична доза, съответстващ на около 0,5 cm от изстисканата маз се прилага три пъти дневно върху всички генитални и перианални кондилиоми (750 mg обща дневна доза).

Продължителност на използване

Лечението с Вереген трябва да бъде продължено до пълното изчистване на всички кондилиоми, но не по-продължително от общо 16 седмици (макс. продължителност), дори и в случай на поява на нови кондилиоми по време на лечението.

Педиатрична популация

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ	
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120718
Разрешение №	65968 / 09-07-2024
BG/MA/MP -	
Собрание №	



Безопасността и ефикасността на Вереген при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Хора в напреднала възраст

Броят на лекуваните с Вереген маз пациенти в напреднала възраст е недостатъчен, за да се определи дали те отговарят различно от по-млади пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

Пациенти с тежка чернодробна дисфункция (като например клинично значимо повишение на чернодробните ензими, повишение на билирубина, повишение на INR) не трябва да употребяват Вереген поради недостатъчно данни за безопасност (вж. точки 4.4. и 4.8.).

Начин на приложение

Малко количество Вереген се нанася с пръсти върху всеки кондилом, с потупване, за да се осигури пълното покритие, като върху кондилома трябва да остане тънък слой от мазта (макс. общо 250 mg за всички кондиломи/на единична доза).

Прилагайте само върху засегнати области. Избягвайте приложение във вагината, уретрата или ануса.

Да не се прилага върху лигавици.

Само за приложение върху кожата.

При пропусната доза пациентът трябва да продължи с нормалния режим на лечение.

Препоръчително е миенето на ръце преди и след приложение на Вереген. Не е необходимо да се отмива мазта от третираната област преди следващо приложение.

Вереген трябва да бъде отмит от третираната област преди сексуален контакт.

Пациентките, които употребяват тампони, трябва да поставят тампона преди да приложат Вереген.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Избягвайте контакт с очите, ноздрите, устните и устата.

Вереген не бива да се прилага върху открити рани, кожа с наранена цялост или възпалена кожа. Лечението с Вереген не се препоръчва до пълното заздравяване на кожата след предшестващо хирургично или лекарствено лечение.

Вереген не е оценен за лечение на уретрални, интравагинални, цервикални, ректални или интраанални кондиломи и не бива да се използва за лечението на тези състояния.



Пациентки с генитални кондилими в областта на вулвата трябва да използват мазта внимателно, тъй като лечението в тази област се свързва по-често с локални нежелани реакции (вж. точка 4.8). Инцидентното приложение във вагината трябва да се избягва. В случай на инцидентно приложение във вагината, незабавно отмийте мазта с топла вода и мек сапун.

Необрязаните пациенти, лекуващи кондилими под препуциума, трябва да го изтеглят назад и да почистват областта ежедневно, за да избегнат възникването на фимоза. При ранни признаци на стриктура (напр. поява на язви, втвърдяване или нарастваща трудност при издърпването на препуциума) лечението трябва да бъде прекратено.

Възможно е по време на лечението да се появят нови кондилими.

До пълното изчистване на всички кондилими трябва да се използват презервативи, тъй като Вереген не елиминира вируса на HPV и не предотвратява предаването на болестта. Вереген може да отслаби бариерните функции на презервативите и вагиналните диафрагми. Поради това, мазта трябва да се отбие от третираната област преди употреба на презервативи или сексуален контакт. Препоръчително е да се вземат под внимание и допълнителни методи за контрацепция.

Ако сексуалният партньор на пациента е заразен, препоръчително е да бъде лекуван за предотвратяване на повторна инфекция на пациента.

Не излагайте третираната област на слънчева светлина или ултравиолетова радиация, тъй като Вереген не е тестван при такива условия.

Да се избягва употребата на оклузивни превръзки (вж. точка 4.8).

Вереген зацапва дрехите и спалното бельо.

Леки локални кожни реакции като еритема, пруритус, раздразнение (най-често парене), болка и едем на мястото на приложение са много често срещани и не трябва да са причина за прекратяване на лечението. Те трябва да намалеят след първите седмици на лечението (вж. точка 4.8).

Прекратяване на лечението може да е показано в случай на по-интензивна локална кожна реакция, причиняваща недопустим дискомфорт, такава с нарастваща тежест или свързана с реакция на лимфните възли. Лечението с Вереген може да бъде възобновено след отшумяване на кожната реакция.

В случай на възникване на локална везикуларна реакция, пациентът трябва да бъде посъветван да се консултира с лекар, който да отхвърли инфекция с генитален херпес.

Не е проучена ефективността и безопасността при имунокомпрометирани пациенти. Такива пациенти не трябва да използват Вереген маз.

Не е проучена ефективността и безопасността на лечение, продължаващо повече от 16 седмици или такова при множество терапевтични курсове.

Пациенти с тежка чернодробна дисфункция (като например клинично значимо повишение на чернодробните ензими, повишение на билирубина, повишение на INR) не трябва да употребяват Вереген поради недостатъчно данни за безопасност (вж. точка 4.8).



Вереген маз съдържа пропиленгликол монопалмитостеарат, който може да причини кожни раздразнения, както и изопропил миристат, който може да причини раздразнение и сенсбилизация на кожата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Трябва да се избягва съпровождащото използване на други локални лечения в областта на кондиломи (дори такива като локални вани, локално прилаган цинк или витамин Е и др.).

Съпровождащ прием на високи дози перорални препарати с екстракт на зелен чай (хранителни добавки) трябва да се избягва (вж. точка 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не съществуват или съществуват само ограничени данни за употребата на Вереген при бременни жени. Изпитвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на Вереген по време на бременност, независимо че системната експозиция на епигалокатехин галат след кожно приложение на Вереген се очаква да бъде ниска.

Кърмене

Не е известно дали Вереген или неговите метаболити се екскретират в човешката кърма. Рискът за кърмачетата не може да бъде изключен.

Не се очаква ефект върху кърмачето / новороденото, тъй като системната експозиция на епигалокатехин галат след кожно приложение на Вереген се очаква да бъде ниска.

Фертилитет

Няма данни за ефекта върху фертилитета при плъхове след съответно кожно (мъжки) и вагинално (женски) приложение (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Малко вероятно е Вереген да повлияе на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В пилотни клинични изпитвания Вереген 10% маз е прилаган кожно на 400 пациенти. (В допълнение Вереген 15% маз е прилаган на 397 пациенти). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са локални кожни реакции и реакции в областта на третираните кондиломи. Общо 83,5% от пациентите получават подобни нежелани реакции. Най-често се наблюдават еритема, сърбеж, раздразнение (най-често парене), болка, оток, язва, втвърдявания и мехурчета. Локалните реакции са леки при 24,8%, умерени при 32,0% (мъже 36,3%/жени 27,1%); тежки реакции се наблюдават при 26,8% от пациентите поне веднъж по време на лечението (мъже 20,8%/жени 33,5%). Процентът пациенти с поне една тежка локална реакция, свързана с лекарството е 26,3% (87/331) при пациенти с генитални кондиломи, 23,1% (6/26) при пациенти с анални кондиломи и 32,6% (14/43) при пациенти с анални и генитални кондиломи.



Леките локални кожни реакции са свързани с механизма на действие и не бива да са причина за прекратяване на лечението.

Пациентки с кондиломи на вулвата са с по-висока честота на локални кожни реакции и реакции на мястото на приложение.

Четири пациентки (1%) са преустановили лечението си веднъж поради болка на мястото на приложение, анестезия и дерматит. Една пациентка (0,3%) е преустановила лечението с Вереген 10% маз поради перианално усещане за парене, болка и сърбеж.

При една пациентка се съобщава за сериозен вулвовагинит при лечение с Вереген 10% маз.

Фимоза се наблюдава при 1,9% (4/212) от необрязаните пациенти мъже.

В изпитване за дермално сенсibiliзиране свръхчувствителност се наблюдава при 5/209 от пациентите (2,4%). В случай на свръхчувствителност към Вереген 10% лечението трябва да бъде прекратено.

Таблица 1: Нежелани реакции (съобщавани в пред- и пост-маркетинговия период), чиято връзка с лечението с Вереген 10% маз е най-малко вероятна, са изброени съобразно системно-органния им клас. Честотно са определени като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$).

	Много чести	Чести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Локални реакции на мястото на приложение като еритема, сърбеж, раздразнение/парене, болка, язва, оток, втвърдяване и мехурчета	Локални реакции на мястото на приложение като ексфолиация, секреция, кръвене и оток	Локални реакции на мястото на приложение като обезцветяване, дискомфорт, сухота, ерозия, фисури, хиперестезия, анестезия, белези, възли, дерматит, свръхчувствителност, локална некроза, папули и екзема
Нарушения на кръвта и лимфната система	-	Ингвинален лимфаденит/лимфаденопатия	
Инфекции и инфестации	-	-	Инфекция на мястото на приложение, пустули на мястото на приложение, генитална херпесна инфекция, стафилококова инфекция, уретрит, вагинална кандидоза, вулвовагинит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	-	-	Дизурия, микционна неотложност, полакиурия



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	-	Фимоза	Баланит, диспареуния
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	-	-	Обрив и папуларен обрив

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани само при по-високата концентрация (Вереген 15% маз).

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$):

Пиодерма, вулвит, стеноза на отвора на уретрата и вагинална секреция.

Нежеланите лекарствени реакции са с по-висока честота при оклузивни състояния (вж. точка 4.4)

Времеви ход на локалните реакции

Максималната средна тежест на локалните реакции се наблюдава през първите седмици на лечението.

Присъщ за класа ефект

Литературните данни описват случаи на хепатотоксичност след перорален прием на високи дози екстракти на зелен чай. Клиничните проучвания, данните от пост-маркетинговото наблюдение и неклиничните проучвания с Вереген не разкриват никакви нежелани реакции по отношение на чернодробната функция. За подобряване обаче на базата данни относно безопасността на Вереген, всяка проява на чернодробна дисфункция при лечение с Вереген трябва да се съобщава на притежателя на разрешението за употреба.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. При инцидентно перорално приложение е показано симптоматично лечение. Няма специфичен антидот за Вереген. Няма опит с перорален прием на продукта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: химиотерапевтици за локално приложение, антивирусни продукти



АТС код: D06BB12

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Механизмът на действие на екстрактът от листа на зелен чай не е известен. Според данни от неклинични изпитвания екстрактът от листа на зелен чай действа чрез потискане на растежа на активираните кератиноцити, оказвайки влияние върху мястото на приложение чрез своите анти-оксидантни свойства. Клиничната значимост на тези открития не е известна.

Клинична ефикасност и безопасност

Резултатите от две независими пилотни изпитвания за ефикасност и безопасност фаза 3 при имунокомпетентни пациенти над 18-годишна възраст показват, че лечението с Вереген 10% маз 3 пъти дневно в продължение на до 16 седмици е значително по-ефикасно от плацебо, както е потвърдено от пълното визуално изчистване на всички външни генитални и перианални кондилиоми (т. е. кондилиоми, съществуващи преди лечението и такива, възникнали по време на неговото провеждане).

И в двете изпитвания средната изходна площ на кондимолите е $48,5 \text{ mm}^2$ (граница от 12 до 585 mm^2), а средният изходен брой кондилиоми е 6 (граница от 2 до 30).

Средната използвана доза е 456,1 mg/ден (граница от 23,8 до 1283 mg/ден).

Нивото на пълно изчистване на всички кондилиоми при 401 пациенти, лекувани с Вереген 10% маз, е 52,4% и при двата пола в сравнение с 35,3% от 207 пациенти, лекувани с плацебо (съотношение на шансовете: 2,0 [95% интервал на доверителност 1,4 до 2,9]; $p < 0,001$). (ITT-анализ; Last observation carried forward, липсващите стойности на пациентите са отбелязани като „няма пълно изчистване“)

При жените пациенти нивото на пълно изчистване на всички кондилиоми е 60,8% в сравнение с 43,8 % от пациентките, лекувани с плацебо ($p = 0,001$).

При мъжете пациенти нивото на пълно изчистване на всички кондилиоми е 44,8% в сравнение с 28,8% от пациентите, лекувани с плацебо ($p = 0,005$).

При лекуваните с Вереген пациенти, които са завършили изпитванията, честотата на изчистване на всички кондилиоми е 60,7% [210/346] (и двата пола) в сравнение с 44,2% [73/165] при пациентите третиран с плацебо.

При лекуваните с Вереген 10% пациенти, медианата на времето за изчистване на всички кондилиоми е 16 седмици. Честотата на визуален кондиломен рецидив след лечение по време на 3-месечен период на проследяване при пациенти с пълно изчистване е 6,5% (13/201) при лекуваните с Вереген 10% и 5,8% (4/69) при пациентите, третиран с плацебо.

За пълен профил на безопасност вижте точки 4.8 и 5.3.

5.2 Фармакокинетични свойства

На базата на последователни данни, получени от проучвания върху експозицията (локално приложение на Вереген 15% и напитки със зелен чай) може да се очаква, че системната експозиция на катехини след дермално приложение на Вереген не надвишава системната експозиция, установявана при перорална консумация на зелен чай. След дермално приложение на 750 mg Вереген 15% (съдържащ 72 mg епигалокатехин галат (EGCg), основният катехин на Вереген) C_{max} е около 7 ng/ml за EGCg в плазма, със 7,34 ng/ml най-висока измерена стойност. Този резултат се ограничава само за единични пациенти. Поради това изглежда няма данни за систематична системна експозиция на катехини след локално приложение на Вереген, която би надвишила системната експозиция, наблюдавана при перорална консумация на зелен чай, установен като напитка по цял свят. C_{max} , отчетена в литературата за EGCg след перорално приложение на напитки със зелен чай, са постоянно значително по-високи от спорадичните



концентрации, измерени при пациенти в проучванията по отношение на експозицията (на базата на прием EGCg > 50 mg: 1 чаша чай при бл. 50 – 200 mg EGCg).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Съществуват предклинични данни за безопасност за екстракт от листата на зелен чай или за по-високата концентрация Вереген 15% маз. Не са открити специални рискове за хората по отношение на фармакологичната безопасност, генотоксичността и канцерогенния потенциал (билков препарат). Конвенционалните изпитвания с многократно прилагане на токсична доза Вереген 15% маз не показват ефекти, освен локални реакции. Резултатите са изцяло приложими към по-ниската концентрация Вереген 10% маз.

Нежеланите реакции след дермално приложение са ограничени до мястото на приложение и включват дермално раздразнение, в това число еритема, оток и възпалителни реакции. Тежестта на тези локални признаци намалява във времето при продължаващо лечение. Директното приложение на Вереген 15% маз във вагината, изследвано като възможен инцидентен начин на приложение, води до тежък, транзиторен, локален, възпалителен отговор. Изпитванията при животни проведени с Вереген 15% маз показват потенциал за кожна сенсибилизация.

Не са открити ефекти върху фертилитета при мъжки плъхове след дермално и при женски плъхове след вагинално приложение. Ембриофеталното развитие не е повлияно след вагинално приложение на плъхове. След подкожно инжектиране при зайци е наблюдавана токсичност за майката, характеризираща се с масивно локално дразнене, последвано от понижение на телесното тегло и приема на храна, водещи до съответно влияние върху феталното развитие (понижено тегло на плода и задържане на осификацията). Не са установени данни за тератогенност.

След перорално приложение (липсват кинетични данни) са наблюдавани специфични черепни нарушения (хидроцефалия, уголемяване на левия вентрикул и/или разширение на хороидалния плексус) при отделни фетуси от всички третиранни групи от двата вида, но не и при контролните групи. Клиничната значимост не е известна.

В проучване върху пре- и пост-наталното развитие при плъхове с вагинално приложение на Вереген 15% са наблюдавани нежелани реакции (токсичност за майката, включително мъртвородени).

Въз основа на наличните токсикокинетични данни от проучванията с вагинално и подкожно приложение, наблюдаваните ефекти по отношение на репродуктивната токсичност се появяват при значително по-високи системни концентрации, в сравнение с очакваните при пациентите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бял мек парафин (съдържа α -токоферол рацемати),
бял пчелен восък,
изопропил миристат,
олеилов алкохол,
пропиленгликол монопалмитостеарат.



6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години

Да се използва до 6 седмици след първо отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла, алуминиева туба с бяла HDPE капачка и запечатан отвор.
Една туба съдържа 15 g или 30 g маз.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Meditrina Pharmaceuticals LTD
Herakleitou 117, 15238 Halandri, Athens
Гърция
Телефон: +30 210 6726260
Факс: +30 210 6726160
Имейл: gram.athens@meditrina.gr

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20120418

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.08.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

