

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Veregen[®], 10%, mast

INN: zeleni čaj (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze), suvi ekstrakt lista

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g masti sadrži 100 mg suvog ekstrakta lista zelenog čaja (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) (24-56:1), koji sadrži: 55-72 mg (-) - epigalokatehin galata (EGCg)

Rastvarač za ekstrakciju: voda

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 g masti sadrži:

50 mg propilenglikolmonopalmitostearata

350 mg izopropilmiristata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast.

Smeđa, glatka mast, bez zrnastih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Veregen je biljni lek namenjen za lokalnu terapiju spoljašnjih genitalnih i perianalnih bradavica (*Condylomata acuminata*) kod imunokompetentnih pacijenata starijih od 18 godina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje kod odraslih

Maksimalno 250 mg masti kao ukupna pojedinačna doza, što odgovara približno 0,5 cm istisnute masti. Mast se primenjuje tri puta dnevno na sve spoljašnje genitalne i perianalne bradavice (ukupna dnevna doza: 750 mg dnevno).

Dužina terapije

Terapija lekom Veregen bi trebalo da traje do povlačenja svih bradavica, ali ne duže od 16 nedelja, čak i ako se nove bradavice pojave tokom perioda lečenja.

Upotreba kod dece

Ne preporučuje se primena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina usled nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Upotreba kod starijih

Lekom Veregen nije lečen dovoljan broj starijih pacijenata pa se ne može proceniti da li oni drugačije reaguju na terapiju u odnosu na mlađe pacijente.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Pacijenti sa teškim oštećenjem jetre (npr. klinički značajno povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti bilirubina, povećane vrednosti INR-a) ne treba da koriste lek Veregen zbog nedostatka podataka o bezbednosti primene (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Način primene

Malu količinu masti naneti prstima na svaku bradavicu i razmazati je tako da tanak sloj masti ostane na bradavici (najviše 250 mg ukupno za sve bradavice/po pojedinačnoj dozi).

Naneti samo na zahvaćena područja; mora se izbegavati bilo kakvo nanošenje u vaginu, uretru ili anus.

Ne nanositi mast na mukozne membrane.

Mast je namenjena samo za dermalnu upotrebu.

Ako se propusti jedna doza, primenu masti nastaviti po uobičajenom terapijskom režimu.

Pre i posle primene masti oprati ruke.

Nije neophodno sprati sloj masti sa lečenog područja pre sledeće primene masti.

Potrebno je sprati mast sa lečenog područja pre seksualnog odnosa.

Žene koje koriste tampone moraju staviti tampon pre nanošenja leka Veregen.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Izbegavajte kontakt sa očima, nozdrvama, usnama i ustima.

Veregen ne treba primenjivati na otvorene rane, oštećenu kožu ili kožu sa zapaljenskim procesom.

Terapija lekom Veregen se ne preporučuje dok koža potpuno ne zaceli od prethodnog hirurškog ili medikamentoznog lečenja.

Upotreba Veregen nije evaluirana u terapiji uretralnih, intravaginalnih, cervikalnih, rektalnih i intraanalnih bradavica i ne sme se primenjivati na ova područja.

Pacijentkinje sa genitalnim bradavicama na vulvarnom području treba da koriste mast sa oprezom jer je lečenje tog područja češće povezano sa teškim lokalnim neželjenim reakcijama (videti odeljak 4.8). Slučajna primena u vaginu se mora izbeći. Ako se dogodi slučajna primena u vaginu, mast treba odmah sprati toplom vodom i blagim sapunom sa tog područja.

Neobrezani muškarci koji leče bradavice ispod prepucijuma trebalo bi svakodnevno da povlače prepucijum i očiste tu regiju kako bi sprečili stvaranje fimoze. Ako se jave rani znaci strikture (npr. ulceracija, induracija ili otežano povlačenje prepucijuma) terapiju treba prekinuti.

Novе bradavice se mogu pojaviti u toku lečenja.

S obzirom na to da lek Veregen ne eliminiše HPV i ne sprečava prenos bolesti neophodno je koristiti prezervative.

Lek Veregen može uticati na slabljenje prezervativa i vaginalne dijafragme pa zbog toga mast treba sprati sa lečenog područja pre upotrebe prezervativa i seksualnog odnosa. Tokom terapije primeniti dodatne metode kontracepcije.

Preporučuje se terapija seksualnog partnera (u slučaju infekcije) da bi se sprečila ponovna infekcija.

Lečena područja ne treba izlagati sunčevim zracima ili UV zračenju s obzirom na to da lek Veregen nije ispitivan u ovim slučajevima.

Izbegavati nošenje tesne odeće tokom terapije (videti odeljak 4.8).

Veregen ostavlja mrlje na odeći i posteljini.

Blage lokalne reakcije kao što su crvenilo, svrab, iritacija (većinom pečenje), bol i edem se veoma često javljaju na mestu primene i ne bi trebalo prekidati terapiju ako se pojave. Ove reakcije se najčešće povlače u prvih nekoliko nedelja posle početka terapije (videti odeljak 4.8).

Prekid terapije je opravdan ukoliko su lokalne kožne reakcije jačeg intenziteta tako da izazivaju nelagodnost, povećava se njihova ozbiljnost ili su povezane sa reakcijom na limfnim čvorovima. Terapija lekom Veregen se može nastaviti posle povlačenja tegoba.

U slučaju pojave lokalnih vezikularnih reakcija konsultovati lekara u cilju isključenja infekcija genitalnim herpesom.

Efikasnost i bezbednost nije procenjivana kod imunokompromitovanih pacijenata. Pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju ne smeju da koriste Veregen.

Bezbednost i efikasnost ponovljene terapije ili terapije duže od 16 nedelja nisu utvrđene.

Pacijenti sa teškim oštećenje jetre (npr. klinički značajno povećane vrednosti enzima jetre, povećane vrednosti bilirubina, povećane vrednosti INR-a) ne treba da koriste lek Veregen zbog nedostatka podataka o bezbednosti primene (videti odeljak 4.8).

Veregen sadrži propilenglikolmonopalmitostearat koji može izazvati iritaciju kože kao i izopropilmiristat koji može izazvati iritaciju i senzibilizaciju kože.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka Veregen sa drugim lekovima.

Izbegavati istovremenu upotrebu sa drugim sredstvima za lokalnu primenu na području sa bradavicama (čak i upotrebu sedećih kada, topikalnu primenu cinka ili vitamina E itd.).

Izbegavati istovremenu upotrebu sa dodacima ishrani koji sadrže visoku dozu ekstrakta zelenog čaja (videti odeljak 4.8).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni leka Veregen tokom trudnoće nisu dostupni ili su ograničeni. Studije na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Kao mera opreza, primena leka Veregen se ne preporučuje tokom perioda trudnoće, iako je nakon dermalne primene leka Veregen očekivana sistemska izloženost epigalokatehin galatu niska.

Dojenje

Nije poznato da li se Veregen i njegovi metaboliti izlučuju u humano mleko pa se ne može isključiti rizik za dete koje se hrani majčinim mlekom.

Ne očekuju se efekti na novorođenčad koja doje/odojčad pošto se očekuje niska sistemska izloženost epigalokatehin galatu nakon dermalne primene leka Veregen.

Fertilitet

Nema dokaza da lek Veregen utiče na plodnost kod mužjaka pacova nakon dermalne, odnosno nakon vaginalne primene kod ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, malo je verovatno da će terapija ovim lekom imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

U pivotalnim kliničkim studijama kod 400 pacijenata primenjena je spolja (kutano) Veregen, 10%, mast (dodatno je kod 397 pacijenata primenjena Veregen, 15%, mast). Najčešće prijavljene neželjene reakcije su bile lokalne kožne reakcije i reakcije na mestu primene leka. Kod 83,5% pacijenata došlo je do pojave neželjenih reakcija. Najčešće su uočeni crvenilo, svrab, iritacija (uglavnom zapaljenje), bol, edem, ulceracije, induracije i vezikule. Prijavljene su lokalne reakcije blagog intenziteta kod 24,8%, umerenog intenziteta kod 32% (36,3% muškaraca i 27,1% žena), dok su ozbiljne reakcije prijavljene kod 26,8% pacijenata najmanje jednom u toku primene leka (20,8% muškaraca i 33,5% žena). Procenat pacijenata sa najmanje jednom ozbiljnom neželjenom reakcijom na lek iznosio je 26,3% (87/331) kod pacijenata sa samo genitalnim bradavicama; 23,1% (6/26) kod pacijenata sa analnim bradavicama i 32,6% (14/43) kod pacijenata sa oba tipa bradavica.

Blage lokalne reakcije su povezane sa načinom delovanja leka i ne bi trebalo da dovedu do prekida terapije.

Kod pacijentkinja sa bradavicama u predelu vulve postoji veća mogućnost za pojavu lokalnih kožnih reakcija i reakcija na mestu primene leka.

Četiri pacijentkinje (1%) su prekinule terapiju lekom Veregen zbog bola na mestu primene leka, anestezije i dermatitisa dok je jedna pacijentkinja (0,3%) prekinula terapiju zbog perinealnog pečenja, bola i svraba.

Kod jedne pacijentkinje je prijavljen ozbiljan vulvovaginitis u toku primene Veregen masti.

Fimoza je primećena kod 1,9% (4/212) neobrezanih pacijenata.

Preosetljivost je uočena kod 5/209 (2,4%) pacijenata u ispitivanju kožne osetljivosti. U slučaju preosetljivosti na Veregen mast, terapiju bi trebalo prekinuti.

Tabela 1. Neželjene reakcije koje su najverovatnije u vezi sa primenom Veregen masti prikazane su ispod i klasifikovane su prema sistemima organa. Njihova učestalost definisana je na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Klasifikacija sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	Lokalne reakcije na mestu primene leka kao što su: eritem, svrab, iritacija/pečenje, bol, ulceracija, edem, induracija i vezikulitis	Lokalne reakcije na mestu primene leka kao što su: ekfolijacija, iscedak, krvarenje i oticanje	Lokalne reakcije na mestu primene leka kao što su: diskoloracija, nelagodnost, suvoća, erozija, fisura, hiperestezija, anestezija, pojava ožiljaka i čvorića, dermatitis, hipersenzitivnost, lokalna nekroza, pojava papula i ekcema
Poremećaji krvi i limfnog sistema	-	Limfadenitis/limfadenopatija u preponskom delu	-
Infekcije i infestacije	-	-	Pojava infekcija i pustula na mestu primene leka, infekcija genitalnim herpesom, stafilokokna infekcija, uretritis, vaginalna kandidijaza, vulvovaginitis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	-	-	Dizurija, urgentno mokrenje, polakizurija
Poremećaji	-	Fimoza	Balanitis, dispareunija

reproduktivnog sistema i dojki			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	-	-	Osip i papularni osip

Neželjene reakcije koje su uočene samo kod primene leka Vergen 15% mast (mast veće jačine).

Povremena ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) :

Pioderma, vulvitis, suženje mokraćnog kanala, vaginalni sekret.

Neželjene reakcije se javljaju sa većom incidencom pod okluzivnim uslovima (vidi odeljak 4.4).

Vremensko trajanje lokalnih reakcija

Lokalne reakcije su bile najizraženije u prvim nedeljama primene leka.

Efekti pripisani klasi lekova

Literaturni podaci opisuju pojavu hepatotoksičnosti nakon oralne primene visokih doza ekstrakta zelenog čaja. U toku kliničkih ispitivanja, postmarketinškog praćenja leka, kao i u toku pretkliničkih ispitivanja sprovedenih sa lekom Veregen nije zabeležena pojava neželjenih reakcija na funkciju jetre. Međutim, u cilju prikupljanja podataka o bezbednosti primene leka Veregen, potrebno je nosiocu dozvole za lek prijaviti pojavu bilo kog simptoma poremećaja funkcije jetre u toku primene terapije lekom Veregen.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. U slučaju slučajne oralne primene leka Veregen, simptomatsko lečenje je potrebno. Ne postoji specifičan antidot za Veregen. Nema dostupnih iskustava za oralnu primenu leka Veregen.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibiotici i hemoterapeutici za dermatološku primenu; antivirusni lekovi

ATC šifra: D06BB12

Mehanizam dejstva i farmakodinamsko dejstvo

Mehanizam dejstva ekstrakta lista zelenog čaja nije poznat. Pretkliničke studije pokazuju da ekstrakt lista zelenog čaja deluje tako što inhibira rast aktiviranih keratinocita i ima antioksidativni efekat na mestu primene. Klinički značaj ovih rezultata nije poznat.

Klinička efikasnost i bezbednost

Rezultati dve nezavisne pivotalne studije faze 3 u kojima se ispitala efikasnost i bezbednost primene, sprovedene kod imunokompetentnih pacijenata starosti 18 godina ili starijih, pokazali su da je terapija lekom Veregen tri puta dnevno u trajanju od 16 nedelja značajno efikasnija u odnosu na placebo, što je bilo potvrđeno potpunim nestajanjem bradavica na spoljnim genitalijama i perianalnoj regiji (tj. postojeće bradavice i one koje su se javile tokom lečenja).

U obe studije prosečna veličina regije koja je zahvaćena bradavicama iznosila je 48,5 mm² (raspon: 12 - 585 mm²), a prosečan broj bradavica je bio 6 (raspon: 2 -30).

Srednja vrednost primenjene doze iznosila je 456,1 mg/dan (raspon: 23,8 – 1283 mg/dan).

Kod 401 pacijenta koji su bili na terapiji lekom Veregen, mast, 10%, procenat kompletnog nestajanja bradavica iznosio je 52,4% kod oba pola u poređenju sa 35,3% kod 207 pacijenata koji su koristili placebo (odnos šansi (engl. *odds ratio*): 2,0 (95% interval pouzdanosti 1,4 – 2,9); p< 0,001). (ITT-analiza; poslednje zapažanje preneseno dalje, pacijenti za koje se nisu imale vrednosti su u grupi „bez potpunog nestanka”).

Kod pacijentkinja procenat kompletnog nestajanja bradavica iznosio je 60,8% u odnosu na 43,8% kod pacijentkinja koje su koristile placebo (p=0,001).

Kod muških pacijenata, procenat kompletnog nestajanja bradavica iznosio je 44,8% u odnosu na 28,8% kod pacijenata koji su koristili placebo (p=0,005).

Kod pacijenata koji su završili studiju i koji su bili na terapiji lekom Veregen, procenat kompletnog nestajanja svih bradavica je bio 60,7% (210/346) (oba pola) u poređenju sa 44,2% (73/165) kod pacijenata lečenih placebom.

Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Veregen, mast, 10%, prosečan period nestajanja bradavica iznosio je 16 nedelja.

Incidenca ponovne pojave bradavica u periodu praćenja od 3 meseca nakon terapije je bio 6,5% (13/201) kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Veregen i kod kojih je došlo do kompletnog nestajanja bradavica 5,8% (4/69) kod pacijenata lečenih placebom.

Za bezbednosni profil videti odeljak 4.8 i 5.3.

5.2. Farmakokinetički podaci

Na osnovu podataka dobijenih u studijama u kojima je ispitivana izloženost (topikalna primena leka Veregen, mast, 15%, i oralna primena napitaka koji sadrže zeleni čaj) može se očekivati da sistemska izloženost katehinima nakon dermalne primene leka Veregen neće dostići sistemska izloženost katehinima zabeleženu nakon oralne primene zelenog čaja. Nakon dermalne primene 750 mg leka Veregen 15% (sadrži 72 mg epigalokatehin galata (EGCg), kao glavnog katehina) maksimalna koncentracija leka u plazmi (C_{max}) iznosi oko 7 nanograma/mL za EGCg, pri čemu je najviša izmerena vrednost, zabeležena kod jednog pacijenta, iznosila 7,34 nanograma/mL. Stoga, nema izgleda da će nakon topikalne primene leka Veregen sistemska izloženost katehinima dostići sistemska izloženost zabeleženu nakon oralne primene napitka zelenog čaja koji se nalaze u širokoj upotrebi. Literaturne vrednosti maksimalne koncentracije EGCg u plazmi (C_{max}) dobijene nakon oralne primene napitka zelenog čaja su iznad koncentracija sporadično izmerenih kod pacijenata u studijama u kojima je ispitivana izloženost (na osnovu unosa EGCg>50 mg: 1 šoljica čaja 50-200 mg EGCg).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti primene dobijeni su sa ekstraktom lista zelenog čaja ili jačim oblikom masti, Veregen 15%. Nije otkriven posebni rizik za ljude u pogledu bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenosti (biljni preparat). U konvencionalnim studijama toksičnosti ponovljene doze, upotrebom Veregen 15% masti druge reakcije, osim lokalnih, nisu prijavljene. Rezultati su potpuno primenjivi na slabiji oblik masti, Veregen 10%.

Neželjene reakcije su ograničene na područja gde se mast primenjuje i najčešće su kožne iritacije koje uključuju eritem, edem i zapaljenske reakcije. Intenzitet ovih lokalnih reakcija se smanjuje vremenom nakon

kontinuiranog lečenja. Ispitivanje primene Veregen 15% masti unutar vagine, kao slučajnog puta unosa, rezultovalo je pojavom prolaznog teškog, lokalnog inflamatornog odgovora. Relevantne studije na životinjama ukazale su da postoji mogućnost senzibilizacije kože.

Uticao na plodnost nije utvrđen kod muških pacova dermalnom, i ženskih pacova vaginalnom primenom. Nije bilo uticaja na embrio-fetalni razvoj kod pacova nakon vaginalne primene. Davanjem supkutane injekcije ekstrakta lista zelenog čaja kunićima tokom organogeneze, primećena je toksičnost za majku koja se karakteriše jasnom lokalnom iritacijom praćenom smanjenjem telesne mase i unosa hrane. Uticaj na razvoj fetusa (smanjenje težine fetusa i usporavanje osifikacije), primećen je kod fetusa majki kod kojih nisu bili ispoljeni znaci tosičnosti. Nema dokaza o teratogenosti.

Nakon oralne primene (nisu dostupni kinetički podaci), specifične abnormalnosti (hidrocefalija, uvećana leva komora i / ili dilatacija horoidnog pleksusa) su zabeležene samo kod jednog fetusa od svih lečenih grupa obe vrste, ali ne i među kontrolnim grupama. Klinički značaj nije poznat.

U studijama prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova kojima je vaginalno primenjena mast Veregen 15%, neželjene reakcije (materno toksičnost uključujući i mrtvorodne mladunce) su primećene.

Na osnovu toksikokinetičkih podataka dobijenih u studijama nakon vaginalne i supkutane primene, efekti reproduktivne toksičnosti su se pojavili pri značajno višim sistemskim koncentracijama u poređenju sa onima koje se očekuju kod pacijenata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

parafin, beli, meki;
beli pčelinji vosak;
izopropilmiristat;
oleilalkohol;
propilenglikolmonopalminostearat

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 6 nedelja

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je alumijumska tuba bele boje sa 15 g masti, HDPE čepom i zatvorenim otvorom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa jednom tubom i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE
PROVIDENS D.O.O., BEOGRAD
Alekse Nenadovića 15/15, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET
Broj dozvole: 515-01-00676-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.05.2012.
Datum poslednje obnove dozvole: 30.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA
Oktobar, 2017.