

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veregen 10% Unguento

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1g di unguento contiene 100 mg di estratto (come estratto secco, raffinato) di *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, *folium* (tè verde foglie) (24-56:1), corrispondente a: 55-72 mg di (-)-epigallocatechina gallato.

Primo solvente di estrazione: acqua

#### Eccipienti con effetto noto:

1 g di unguento contiene:

50 mg Propilenglicole monopalmitostearato

350 mg Isopropilmiristato

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento

Unguento liscio, di colore bruno privo di grumi.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Veregen è indicato per il trattamento cutaneo dei condilomi peri-anali e dei genitali esterni (*Condyloma acuminata*) in pazienti immunocompetenti a partire dall'età di 18 anni.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia per adulti

Fino a 250 mg di Veregen unguento come dose singola massima, corrispondente a circa 0,5 cm di strato di unguento da applicare tre volte al giorno su tutti i condilomi dei genitali esterni e perianali (750 mg dose giornaliera totale ).

##### *Durata di utilizzo*

Il trattamento con Veregen deve continuare fino alla scomparsa completa di tutte le verruche, comunque, non più di 16 settimane in totale (durata massima), anche se nuove verruche si sviluppano durante il periodo di trattamento .

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Veregen in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono stati indagati. Non ci sono dati disponibili.

##### *Anziani*

Sono stati trattati con Veregen unguento un numero insufficiente di anziani per poter determinare se tale popolazione risponda in modo diverso dai soggetti più giovani.

##### *Pazienti con insufficienza epatica*

I pazienti con grave disfunzione epatica (ad es. aumento clinicamente rilevante degli enzimi epatici , aumento della bilirubina , aumento dell' INR ) non dovrebbero usare Veregen poiché i dati di sicurezza sono insufficienti. (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 )

#### Modalità di somministrazione

Una piccola quantità di Veregen deve essere applicata su ciascun condiloma utilizzando le dita, tamponando su di esso per assicurare una copertura completa e lasciando un sottile strato di unguento sui condilomi (max 250 mg in totale per tutti i condilomi / per singola dose )

Applicare solo sulle zone colpite; devono essere evitate applicazioni nella vagina, nell'uretra o nell'ano.

Non applicare sulle mucose.

Solo per uso cutaneo.

Se viene dimenticata una dose, il paziente deve continuare con il normale regime di trattamento.

Si raccomanda di lavare le mani prima e dopo l'applicazione di Veregen. Non è necessario lavare via l'unguento dall'area trattata prima dell'applicazione successiva.

Veregen dovrebbe essere lavato via dall'area trattata prima di avere rapporti sessuali.

Pazienti di sesso femminile che usano assorbenti interni dovrebbero inserire l'assorbente prima di applicare Veregen.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad alcuni degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Evitare il contatto con gli occhi, le narici , le labbra e la bocca.

Veregen non deve essere applicato su ferite aperte, sulla pelle lesa o infiammata . La terapia con Veregen non è raccomandata fino a quando la pelle è completamente guarita da qualsiasi trattamento chirurgico o farmaceutico precedente.

Veregen non è stato valutato per il trattamento delle verruche uretrali, intra - vaginali , cervicali , rettali o intra - anali e non deve essere utilizzato per il trattamento di queste condizioni.

Le pazienti di sesso femminile con condilomi genitali nella regione vulvare dovrebbero utilizzare l'unguento con cautela in quest'area poiché è associato spesso a gravi reazioni avverse locali (vedere paragrafo 4.8 ) . Deve essere evitata l'applicazione accidentale nella vagina. In caso di applicazione accidentale nella vagina lavare immediatamente l'unguento con acqua tiepida e sapone delicato.

Pazienti maschi non circoncisi che devono trattare i condilomi sotto il prepuzio devono ritrarre il prepuzio e pulire l'area giornalmente per evitare fimosi . Quando si verificano i primi segni di stenosi ( ad esempio ulcera , indurimento o crescente difficoltà alla retrazione del prepuzio ) il trattamento deve essere interrotto .

Nuovi condilomi si possono sviluppare durante il trattamento.

I preservativi devono essere utilizzati fino alla completa scomparsa di tutti i condilomi dato che Veregen non elimina il virus HPV e non previene la trasmissione della malattia.

Veregen può danneggiare i preservativi e diaframmi vaginali. Pertanto, l'unguento deve essere lavato via dalla zona trattata prima dell'uso del preservativo e del rapporto sessuale. Deve essere preso in considerazione l'utilizzo di metodi contraccettivi aggiuntivi.

Se il partner sessuale del paziente è infetto, è consigliabile il trattamento del partner per prevenire la reinfezione del paziente.

Non esporre la zona trattata alla luce solare o all'irradiazione di raggi UV dal momento che Veregen non è stato testato in queste condizioni.

L'impiego di medicazioni occlusive è sconsigliato (vedere paragrafo 4.8)

Veregen macchia gli indumenti e la biancheria da letto.

Lievi reazioni cutanee locali come eritema, prurito, irritazione (per lo più bruciore), dolore ed edema al sito di applicazione sono molto comuni e non dovrebbero portare all'interruzione del trattamento. Essi dovrebbero diminuire dopo le prime settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

L'interruzione del trattamento può essere indicata in caso di reazione cutanea locale più intensa che causa un notevole disagio o un aumento della gravità oppure se è associata ad una reazione linfonodale. Il trattamento con Veregen può essere ripreso quando la reazione cutanea diminuisce.

In caso di reazione locale vescicolare, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico per escludere una infezione da herpes genitale.

L'efficacia e la sicurezza nei pazienti che assumono farmaci immunomodulatori non sono stati indagati. Questi pazienti non dovrebbero usare Veregen unguento.

La sicurezza e l'efficacia di un trattamento oltre le 16 settimane o per più cicli di trattamento non sono stati indagati.

I pazienti con grave disfunzione epatica (ad es. aumento clinicamente rilevante degli enzimi epatici, aumento della bilirubina, aumento dell' INR) non dovrebbero usare Veregen a causa dei dati di sicurezza insufficienti. (vedere paragrafo 4.8)

Veregen contiene propilenglicole monopalmitostearato che può provocare irritazioni della pelle e isopropilmiristato che può causare irritazione e sensibilizzazione della pelle.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

L'uso concomitante di altri trattamenti locali nella zona dei condilomi dovrebbe essere evitato (come semicupi, zinco o vitamina E applicati localmente, ecc).

L'assunzione concomitante di preparati a base di un alto dosaggio di estratto di tè verde (integratori alimentari) deve essere evitato (vedere paragrafo 4.8).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Sono pochi i dati clinici a disposizione sull'utilizzo di Veregen in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Veregen durante la gravidanza, anche se l'esposizione sistemica all'epigallocatechina gallato dovrebbe essere bassa in seguito ad applicazione cutanea di Veregen.

### Allattamento

Non è noto se Veregen o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il lattante.

Non è previsto alcun effetto sul neonato / bambino poiché l'esposizione sistemica all'epigallocatechina gallato dovrebbe essere bassa in seguito ad applicazione cutanea di Veregen.

### Fertilità

Non ci sono prove di un effetto sulla fertilità nel ratto in seguito ad applicazione cutanea (maschi) e vaginale (femmine) di Veregen (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia è improbabile che il trattamento con Veregen possa avere alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici, 400 soggetti sono stati trattati con Veregen 10% Unguento (inoltre, 397 soggetti sono stati trattati con Veregen 15% unguento). Le reazioni avverse da farmaco più frequentemente riportate sono state le reazioni cutanee e reazioni locali al sito di applicazione. Complessivamente, l'83,5% dei pazienti ha riscontrato reazioni avverse. Più comunemente sono stati osservati eritema, prurito, irritazione (per lo più bruciore), dolore, edema, ulcera, indurimenti e vescicole. Le reazioni locali erano di lieve intensità nel 24,8% dei soggetti, di intensità moderata nel 32,0% dei soggetti (36,3% maschi / 27,1% femmine); reazioni gravi sono state riportate nel 26,8% dei pazienti, almeno una volta durante il trattamento (20,8% maschi / 33,5% femmine). La percentuale di soggetti con almeno una reazione locale grave è stata del 26,3% (87/331) nei soggetti con soli condilomi genitali, il 23,1% (6/26) nei soggetti con condilomi anali e il 32,6% (14/43) nei soggetti con condilomi anali e genitali.

Lievi reazioni cutanee sono correlate al meccanismo d'azione e non dovrebbero comportare l'interruzione del trattamento.

Donne con condilomi nella vulva hanno un'incidenza più alta di reazioni locali cutanee e reazioni al sito di applicazione.

Quattro pazienti di sesso femminile (1%) hanno interrotto una volta il trattamento a causa del dolore al sito di applicazione, perdita di sensibilità e dermatite. Una paziente di sesso femminile (0,3%) ha sospeso il trattamento con Veregen 10% Unguento a causa di una sensazione di bruciore perineale, dolore e prurito.

In una paziente è stata riportata una grave vulvovaginite mentre era sotto trattamento con Veregen 10% Unguento.

Si è verificata fimosi nell' 1,9% (4/212) dei soggetti maschi circoncisi.

E' stata osservata ipersensibilità in 5/209 soggetti (2,4%) in uno studio di sensibilizzazione cutanea. In caso di ipersensibilità a Veregen 10% il trattamento deve essere interrotto.

**Tabella 1:** Le reazioni avverse (segnalazioni pre- e post-marketing) per le quali è stato possibile stabilire una correlazione con il trattamento con Veregen 10% sono elencate attraverso la classificazione sistemica organica. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1 / 10$ ), comune ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ), e non comune ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ ).

	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione</b>	Reazioni locali al sito di applicazione come eritema, prurito, irritazione/inflammazione, dolore, ulcera, edema, indurimenti, vescicole	Reazioni locali al sito di applicazione come esfoliazione, perdite, sanguinamento e gonfiore	Reazioni locali al sito di applicazione come depigmentazione, fastidio, secchezza, erosione, ragadi, iperestesia, perdita di sensibilità, cicatrici, noduli, dermatiti, ipersensibilità, necrosi locale, papule, ed eczema
<b>Alterazioni del sangue e sistema linfatico</b>	-	Linfoadenite inguinale/ linfoadenopatie	
<b>Infezioni e infestazioni</b>	-	-	Infezioni al sito di applicazione, pustole al sito di applicazione, infezione da herpes genitale, infezione da stafilococco, uretrite, candidosi vaginale, vulvovaginite
<b>Alterazioni renali e delle vie urinarie</b>	-	-	Disuria, urgenza minzionale, pollachiuria
<b>Disordini del sistema riproduttivo e della mammella</b>	-	Fimosi	Balaniti, dispareunia
<b>Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	-	-	Rash e rash papulare

Reazioni avverse osservate solo con il dosaggio più alto ( Veregen 15% unguento):

**Non comuni** ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ ):

Piodermiti, vulviti, stenosi del meato uretrale e perdite vaginali.

Gli effetti avversi si verificano con una maggiore incidenza in condizioni occlusive (vedere paragrafo 4.4).

#### Decorso delle reazioni locali

Mediamente le reazioni locali più gravi si osservano nelle prime settimane di trattamento.

#### Effetti attribuiti alla classe

Dati di letteratura descrivono casi di epatotossicità in seguito all'assunzione orale di elevate dosi di estratti di tè verde. Gli studi clinici, i dati di sorveglianza post-marketing e gli studi preclinici di Veregen non hanno evidenziato alcun effetto negativo sulla funzione epatica. Tuttavia, per incrementare le informazioni disponibili nella banca dati relativa alla sicurezza del prodotto, ogni segno di disfunzione epatica durante il trattamento con Veregen deve essere segnalato al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio. In caso di accidentale assunzione orale è suggerito il trattamento dei sintomi. Non esiste alcun antidoto specifico per Veregen. Non è disponibile alcuna esperienza relativa all'assunzione orale di Veregen.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: chemioterapici per uso topico, antivirali: Codice ATC: D06BB12

#### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il meccanismo di azione dell'estratto di foglie di tè verde non è noto. Come dimostrato in studi non clinici, l'estratto di foglie di tè verde agisce inibendo la crescita dei cheratinociti attivati e attraverso un'azione antiossidante nel sito di applicazione. La rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I risultati di due studi di fase 3 sull'efficacia e la sicurezza nei pazienti immunocompetenti di 18 anni o di età superiore hanno mostrato che il trattamento con Veregen 10%, 3 volte al giorno per un massimo di 16 settimane, è stato significativamente più efficace del placebo, come stabilito visivamente dalla completa scomparsa di tutti i condilomi dei genitali esterni e perianali (i condilomi pre-esistenti prima del trattamento e quelli emersi durante il trattamento). Nel corso di entrambi gli studi l'area di riferimento media contenete i condilomi è stata di 48,5 mm<sup>2</sup> (range 12-585 mm<sup>2</sup>), e il numero di riferimento medio di condilomi era 6 (range da 2 a 30).

Il dosaggio medio utilizzato era di 456,1 mg / die (range da 23,8 a 1.283 mg / die). In 401 pazienti trattati con Veregen 10% unguento, il tasso di eliminazione completa di tutti i condilomi era di 52,4% per entrambi i sessi, rispetto al 35,3% nei 207 pazienti trattati con placebo (odds ratio: 2,0 [IC 95% da 1,4 a 2,9];  $p < 0,001$ ) (analisi ITT; ultima osservazione effettuata, pazienti mancanti di valori relativi a "assenza di eliminazione completa")

Nei pazienti di sesso femminile, il tasso di eliminazione completa di tutti i condilomi era 60,8% rispetto al 43,8% dei pazienti di sesso femminile trattati con placebo ( $p = 0,001$ ).

Nei pazienti di sesso maschile, il tasso di eliminazione completa di tutti i condilomi era 44,8% rispetto al 28,8% dei pazienti di sesso maschile trattati con placebo ( $p = 0,005$ ).

Nei pazienti trattati con Veregen che hanno completato gli studi, il tasso di eliminazione di tutti i condilomi era 60,7% [210/346] (entrambi i sessi) rispetto al 44,2% [73/165] nei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti trattati con Veregen 10%, il tempo medio per completare l'eliminazione di tutti i condilomi è stato di 16 settimane. L'incidenza visiva di recidive di condilomi dopo il trattamento durante un periodo di follow-up di 3 mesi nei pazienti con guarigione completa è stata del 6,5% (13/201) nei pazienti trattati con Veregen 10% e del 5,8% (4/69) nei pazienti trattati con placebo.

Per il profilo di sicurezza vedere paragrafi 4.8 and 5.3.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Sulla base dei dati ottenuti da studi di esposizione (applicazione topica di Veregen 15% e somministrazione di bevanda al tè verde) si può prevedere che l'esposizione sistemica alle catechine seguita da applicazione topica di Veregen non superi l'esposizione sistemica derivante dalla somministrazione orale di tè verde. Dopo l'applicazione cutanea di 750 mg Veregen 15% (contenente 72 mg di epigallocatechina gallato (EGCG), la principale catechina di Veregen) la C<sub>max</sub> di EGCG nel plasma cade nell'area dei 7 ng/ml, con 7,34 ng / ml come valore massimo misurato. Questo risultato è stato limitato ai singoli pazienti. Pertanto non sembra esserci indicazione che l'esposizione sistemica di catechine in seguito ad applicazione topica di Veregen superi quella che deriva dalla somministrazione orale di tè verde come bevanda consumata in tutto il mondo. I valori di C<sub>max</sub> riportati in letteratura per EGCG dopo somministrazione orale di bevande al tè verde sono tutti sempre ben al di sopra delle sporadiche concentrazioni misurate nei pazienti negli studi di esposizione (sulla base di un'assunzione di EGCG > 50 mg: 1 tazza di tè contiene circa 50 - 200 mg EGCG ).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati preclinici di sicurezza sono stati ottenuti con l'estratto di foglie di tè verde o con il dosaggio maggiore Veregen 15% Unguento. Nessun rischio particolare per l'uomo è stato rilevato in termini di sicurezza, farmacologia, genotossicità e potenziale cancerogeno (preparazione a base di erbe). Negli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, nessun effetto concomitante agli effetti locali potrebbe essere riscontrato con Veregen 15% unguento. I risultati sono completamente applicabili al dosaggio inferiore Veregen 10% Unguento.

Gli effetti avversi dopo applicazione cutanea erano limitati al sito di applicazione e consistevano in irritazione cutanea incluso eritema, edema e reazioni infiammatorie. La gravità di questi effetti locali è diminuita nel tempo in seguito a trattamento continuato. L'applicazione diretta di Veregen 15% unguento nella vagina, testata come possibile applicazione involontaria, ha provocato reazioni infiammatorie gravi

locali e transitorie. Studi su animali hanno indicato una potenziale sensibilizzazione cutanea.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei ratti maschi dopo applicazione dermica (margine di sicurezza di 728 sulla base della Cmax) e nei ratti femmine dopo l'applicazione vaginale (margine di sicurezza di 127 sulla base della Cmax). Lo sviluppo embrionale e fetale non è stato influenzato dall'applicazione vaginale nel ratto (margine di sicurezza di 127 sulla base della Cmax) o dopo somministrazione sottocutanea nel coniglio (margine di sicurezza di 223 sulla base della Cmax). Dopo somministrazione per via orale (nessun dato sulla cinetica è disponibile), sono stati osservati effetti sul sistema ventricolare del cervello in singoli feti di tutti i gruppi trattati di entrambe le specie, ma considerando che l'esposizione avviene attraverso applicazione cutanea, la rilevanza clinica è sconosciuta. E' stata osservata riduzione del peso corporeo fetale nei ratti, anche nei feti di madri prive di segni di tossicità materna. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti attraverso applicazione vaginale di Veregen 15% sono stati osservati effetti avversi (tossicità materna compresa la nascita di feti morti).

Da questo studio preclinico di tossicità riproduttiva non sono disponibili dati sull'esposizione sistemica, ma sulla base dei dati tossicocinetici relativi ad applicazione intravaginale combinati con lo studio di tossicità embrionale nei ratti condotto con dosi comparabili, può essere stabilito un margine di sicurezza di 69 (basato sulla Cmax media).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Paraffina morbida bianca (contenente  $\alpha$ -tocoferolo racemo),  
Cera d'api bianca,  
Isopropilmiristato,  
Alcol oleico  
Propilenglicole monopalmitostearato

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni  
Dopo la prima apertura utilizzare entro 6 settimane.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 ° C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo di alluminio bianco con tappo HDPE bianco e orifizio sigillato.  
Un tubo contiene 15 g o 30 g di unguento.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Difa Cooper S.p.A. - via Milano 160 - 21042 Caronno Pertusella (VA)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco