

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Veregen 10%, zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g van de zalf bevat 100 mg extract (als een droog extract), geraffineerd uit *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, blad (groene theeblad) (24-56:1), wat overeenkomt met: 55-72 mg van (-)-epigallocatechinegallaat.
Eerste extractiemiddel: water

Hulpstoffen met bekend effect:

1 g zalf bevat:

50 mg propyleenglycolmonopalmitostearaat

350 mg isopropylmyristaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf

Bruine, gladde zalf zonder korrelige deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Veregen 10% is geïndiceerd voor behandeling van de huid bij uitwendige genitale en perianale wratten (*condylomata acuminata*) bij immunocompetente patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering voor volwassenen

Maximaal 250 mg Veregen-zalf als totale enkelvoudige dosis, overeenkomend met ongeveer 0,5 cm zalf uit de tube, moet driemaal daags op alle uitwendige genitale en perianale wratten worden aangebracht (totale dagelijkse dosis 750 mg).

Behandelingsduur

De behandeling met Veregen 10% moet worden voortgezet tot alle wratten volledig verdwenen zijn, echter niet langer dan 16 weken in totaal (maximale duur), zelfs wanneer er tijdens de behandelperiode nieuwe wratten ontstaan.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Veregen bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er zijn onvoldoende ouderen met Veregen-zalf behandeld om vast te kunnen stellen of deze patiënten anders reageren dan jongere proefpersonen.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bijv. klinisch relevante verhoging van leverenzymen, verhoogd bilirubine, verhoogde INR) mogen Veregen 10% niet gebruiken omdat er onvoldoende veiligheidsgegevens zijn (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Wijze van toediening

Een kleine hoeveelheid Veregen 10%-zalf met de vingers zachtjes deppend op elke wrat aanbrengen, waarbij de wratten volledig met de zalf moeten worden bedekt en er een dun laagje zalf op de wratten achterblijft (max. 250 mg in totaal voor alle wratten / per enkelvoudige dosis).

Alleen aanbrengen op de aangedane gebieden; de zalf mag niet in de vagina, urethra of anus worden aangebracht.

Niet aanbrengen op slijmvliezen.

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

Wanneer een dosis wordt vergeten moet de patiënt met het normale behandelingschema doorgaan.

Handen wassen voor en na het aanbrengen van Veregen 10% wordt aanbevolen. Het is niet nodig om de zalf van het te behandelen gebied met water te verwijderen voordat de volgende laag aangebracht wordt.

Veregen 10% moet voorafgaand aan seksueel contact wel met water van het behandelde gebied verwijderd worden.

Vrouwelijke patiënten die tampons gebruiken, moeten de tampon inbrengen voor zij Veregen 10% aanbrengen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorkom contact met de ogen, neusgaten, lippen en mond.

Veregen 10% mag niet worden aangebracht op een open wond of een kapotte of ontstoken huid.

Behandeling met Veregen 10% wordt afgeraden tot de huid volledig hersteld is van een voorgaande operatieve of medicinale behandeling.

Veregen 10% is niet geëvalueerd voor de behandeling van urethrale, intravaginale, cervicale, rectale of intraanale wratten en mag niet worden toegepast als behandeling van deze aandoeningen.

Vrouwelijke patiënten met genitale wratten rond de vulva moeten de zalf zeer voorzichtig aanbrengen omdat bij behandeling in dit gebied vaker ernstige lokale bijwerkingen optreden (zie rubriek 4.8). Zij moeten vermijden dat het middel per ongeluk in de vagina wordt aangebracht. Wanneer de zalf toch per ongeluk in de vagina is aangebracht moet de zalf onmiddellijk met warm water en milde zeep verwijderd worden.

Mannen die niet besneden zijn en die wratten onder de voorhuid behandelen, moeten de voorhuid terugtrekken en het gebied dagelijks schoonmaken om fimose te voorkomen. Wanneer de eerste tekenen van een afsluiting optreden (bijv. zweervorming, verharding, of wanneer het in toenemende mate moeilijker wordt om de voorhuid terug te trekken) moet de behandeling worden gestaakt.

Tijdens de behandeling kunnen nieuwe wratten ontstaan.

De patiënt moet condooms gebruiken tot alle wratten volledig verdwenen zijn, omdat Veregen 10% het humaan papillomavirus (HPV) niet doodt en overdracht van de ziekte niet voorkomt.

Veregen 10% tast mogelijk condooms en pessaria aan. Daarom moet de zalf voor het gebruik van een condoom en seksueel contact met water worden verwijderd. Aanvullende anticonceptiemethoden moeten overwogen worden.

Indien de seksuele partner van de patiënt geïnfecteerd is, is het wenselijk de partner te behandelen om re-infectie van de patiënt te voorkomen.

Het behandelde gebied mag niet aan zonlicht of uv-straling blootgesteld worden, omdat het gebruik van Veregen 10% niet bij deze omstandigheden onderzocht is.

Bedek het gebied niet met een afsluitend verband (zie rubriek 4.8).

Veregen 10% laat vlekken achter op kleding en beddengoed.

Lichte lokale reacties van de huid zoals erytheem, pruritus, irritatie (meestal een branderig gevoel), pijn en oedeem op de toedieningsplaats komen zeer vaak voor en zijn geen reden om de behandeling te staken. Deze bijwerkingen horen na de eerste weken van behandeling af te nemen (zie rubriek 4.8).

Het is misschien nodig om de behandeling te onderbreken wanneer ernstigere lokale huidreacties optreden die een onacceptabel ongemak veroorzaken, in ernst toenemen of met een reactie van de lymfeklieren worden geassocieerd. De behandeling met Veregen 10% kan worden voortgezet wanneer de huidreactie is afgenomen.

In het geval van een lokale vesiculaire reactie moet de patiënt worden geadviseerd contact met een arts op te nemen om een genitale herpesinfectie uit te sluiten.

De effectiviteit en veiligheid bij patiënten die immunomodulatoire geneesmiddelen gebruiken, zijn niet onderzocht. Deze patiënten mogen Veregen-zalf niet gebruiken.

De veiligheid en effectiviteit van een behandeling die langer duurt dan 16 weken of van meervoudige behandelingen is niet onderzocht.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (bijv. klinisch relevante verhoging van leverenzymen, verhoogd bilirubine, verhoogde INR) mogen Veregen 10% niet gebruiken omdat er onvoldoende veiligheidsgegevens zijn (zie rubriek 4.8).

Veregen 10% bevat propyleenglycolmonopalmitostearaat, dat huidirritaties kan veroorzaken en isopropylmyristaat, dat irritatie en sensibilisering van de huid kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Gelijktijdig gebruik van andere lokale behandelingen in het gebied van de wratten moet vermeden worden (ook bijvoorbeeld zitbaden, lokaal aangebracht zink of vitamine E, enz.).

Gelijktijdige orale inname van preparaten met groene thee-extract in een hoge dosis (voedingssupplementen) moet worden vermeden (zie rubriek 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van Veregen 10% bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om het gebruik van Veregen 10% tijdens de zwangerschap te vermijden, hoewel verwacht wordt dat de systemische blootstelling aan epigallocatechinegallaat na het aanbrengen van Veregen 10% op de huid laag zal zijn.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Veregen 10% of de metabolieten van dit geneesmiddel in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er worden geen effecten verwacht op pasgeborenen/kinderen jonger dan 1 jaar die borstvoeding krijgen, omdat verwacht wordt dat de systemische blootstelling aan epigallocatechinegallaat na het aanbrengen van Veregen 10% op de huid laag zal zijn.

Vruchtbaarheid

Er is bij ratten geen bewijs van een effect op de vruchtbaarheid gevonden na aanbrengen op respectievelijk de huid (mannelijke ratten) en in de vagina (vrouwelijke ratten) (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is echter onwaarschijnlijk dat Veregen een effect zal hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinisch hoofdonderzoek werden 400 proefpersonen blootgesteld aan cutane Veregen 10%-zalf. (Daarnaast werden 397 proefpersonen blootgesteld aan Veregen 15%-zalf). De bijwerkingen die het meest werden gerapporteerd waren lokale reacties van de huid en toedieningsplaats in het gebied waar de wratten werden behandeld. In totaal kwamen deze bijwerkingen bij 83,5% van de patiënten voor. Erytheem, pruritus, irritatie (meestal een branderig gevoel), pijn, oedeem, zweervorming, verhardingen en blaasjes werden het meest waargenomen. De intensiteit van de lokale bijwerkingen was bij 24,8% licht en bij 32,0% gematigd (mannen 36,3%/vrouwen 27,1%); ernstige bijwerkingen werden bij 26,8% van de patiënten ten minste één keer gerapporteerd tijdens de behandeling (mannen 20,8%/vrouwen 33,5%). Het percentage proefpersonen dat ten minste één ernstige gerelateerde lokale bijwerking ondervond was 26,3% (87/331) bij proefpersonen met alleen genitale wratten, 23,1% (6/26) bij proefpersonen met anale wratten en 32,6% (14/43) bij proefpersonen met anale en genitale wratten.

Lichte lokale huidreacties zijn gerelateerd aan de werkingswijze en zouden niet tot het staken van de behandeling moeten leiden.

Bij vrouwelijke patiënten met wratten in de vulva kwamen vaker lokale reacties van de huid en toedieningsplaats voor.

Vier vrouwelijke patiënten (1%) onderbraken hun behandeling één keer vanwege pijn op de toedieningsplaats, anesthesie en dermatitis. Een vrouwelijke patiënt (0,3%) stopte met de behandeling met Veregen 10%-zalf vanwege een branderig gevoel, pijn en jeuk aan het perineum.

Bij 1 vrouwelijke patiënt werd tijdens de behandeling met Veregen 10%-zalf ernstige vulvovaginitis gerapporteerd.

Fimose kwam voor bij 1,9% (4/212) van de onbesneden mannelijke proefpersonen.

Overgevoeligheid werd bij 5/209 proefpersonen (2,4%) waargenomen tijdens een onderzoek naar sensibilisering van de huid. In het geval van overgevoeligheid voor Veregen 10% moet de behandeling gestaakt worden.

Tabel 1: bijwerkingen (gemeld voor en na het in de handel brengen) die ten minste mogelijk gerelateerd waren aan behandeling met Veregen 10% zijn geplaatst onder systeem/orgaanklasse. De frequentie werd gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

	Zeer vaak	Vaak	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto- ornissen.	Lokale reacties op de toedieningsplaats zoals erytheem, pruritus, irritatie/branderig gevoel, pijn, zweervorming, oedeem, induratie en vesikels	Lokale reacties op de toedieningsplaats zoals exfoliatie, afscheiding, bloedingen en zwelling	Lokale reacties op de toedieningsplaats zoals verkleuring, ongemak, droogheid, erosie, fissuren, hyperesthesie, anesthesie, litteken, nodule, dermatitis, overgevoeligheid, lokale necrose, papels en eczeem
Bloed- en lymfestelselaandoeni- ngen	-	Inguinale lymfadenitis/lymfadenopathie	
Infecties en parasitaire aandoeningen	-	-	Infectie van toedieningsplaats, pustels op de toedieningsplaats, genitale herpesinfectie, stafylokokkeninfectie, urethritis, vaginale candidiasis, vulvovaginitis
Nier- en urine- aandoening en	-	-	Dysurie, mictie-urgentie, pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	-	Fimose	Balanitis, dyspareunie
Huid- en onderhuidaandoenin- gen	-	-	Uitslag en papulaire uitslag

Bijwerkingen die alleen werden waargenomen bij het gebruik van de sterkere zalf (Veregen 15%).

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):

Pyodermie, vulvitis, urethrale meatusstenose en vaginale afscheiding.

Bijwerkingen treden vaker op wanneer het behandelde gebied afgesloten is (zie rubriek 4.4).

Tijdsverloop van lokale reacties

De maximale gemiddelde ernst van lokale reacties werd waargenomen in de eerste weken van behandeling.

Effecten die toegeschreven zijn aan de klasse van middelen

In de literatuur worden gevallen beschreven van hepatotoxiciteit na orale inname van hoge doses groene thee-extract. Klinische onderzoeken, gegevens uit de post-marketing surveillance en niet-klinische onderzoeken met Veregen 10% lieten geen bijwerkingen zien die betrekking hadden op de leverfunctie. Om de database over de productveiligheid van Veregen 10% te verbeteren, moet elk teken van een leverfunctiestoornis tijdens behandeling met Veregen 10% echter gemeld worden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

DE/H/1659/001/IB-054 [Shelf-life extension] –

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. In het geval van accidentele orale inname is een symptomatische behandeling aangewezen. Er is geen specifiek antidotum voor Veregen. Er is geen ervaring met orale inname van het product.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chemotherapeutisch middel voor lokaal gebruik, antiviraal middel, ATC-code: D06BB12

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het werkingsmechanisme van het extract van groene theebladeren is niet bekend. Niet-klinisch onderzoek naar de werking heeft aangetoond dat het extract van groene theebladeren de groei van geactiveerde keratinocyten remt en een antioxiderend effect op de toedieningsplaats heeft. Het klinische belang van deze gegevens is niet bekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het resultaat van twee onafhankelijke fase III-hoofdonderzoeken naar de werkzaamheid en veiligheid bij immunocompetente patiënten van 18 jaar en ouder toonde aan dat behandeling met Veregen 10%, driemaal daags gedurende maximaal 16 weken, aanzienlijk effectiever was dan de placebo, vastgesteld door een visueel volledige verdwijning van alle uitwendige genitale en perianale wratten (d.w.z. wratten die voor de behandeling bestonden en wratten die tijdens de behandeling ontstonden).

Over beide onderzoeken was het mediane baseline wrattengebied 48,5 mm² (bereik 12 tot 585 mm²) en het mediane baseline aantal wratten was 6 (bereik 2 tot 30).

De mediane dosering was 456,1 mg/dag (bereik van 23,8 tot 1.283 mg/dag).

Bij 401 patiënten die met Veregen 10%-zalf werden behandeld was het percentage bij wie alle wratten volledig verdwenen was 52,4% bij beide seksen in vergelijking met 35,3% bij 207 patiënten die met de placebo werden behandeld (odds ratio: 2,0 [95% betrouwbaarheidsinterval 1,4 tot 2,9]; p<0,001). (ITT-analyse; *last observation carried forward*, voor patiënten van wie waarden ontbraken werd 'wratten niet volledig verdwenen' aangehouden.)

Bij vrouwelijke patiënten was het percentage bij wie alle wratten volledig verdwenen waren 60,8% in vergelijking met 43,8% bij vrouwelijke patiënten die met de placebo werden behandeld (p=0,001). Bij mannelijke patiënten was het percentage bij wie alle wratten volledig verdwenen waren 44,8% in vergelijking met 28,8% bij mannelijke patiënten die met de placebo werden behandeld (p=0,005).

Bij patiënten die met Veregen werden behandeld en die het onderzoek voltooiden, was het percentage bij wie alle wratten volledig verdwenen waren 60,7% [210/346] (beide seksen) in vergelijking met 44,2% [73/165] bij patiënten die met de placebo werden behandeld.

Bij patiënten die met Veregen 10% werden behandeld was de mediane tijd tot de wratten volledig verdwenen waren 16 weken. De incidentie van wratten die visueel terug waren na behandeling tijdens een follow-up van 3 maanden bij patiënten bij wie de wratten volledig verdwenen waren, was 6,5% (13/201) bij de patiënten die met Veregen 10%-zalf werden behandeld en 5,8% (4/69) bij de patiënten die met de placebo werden behandeld.

Het veiligheidsprofiel vindt u in rubrieken 4.8 en 5.3.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Op basis van consistente gegevens uit blootstellingsonderzoeken (plaatselijk aanbrengen van Veregen 15% en groene theedrank) kan verwacht worden dat de systemische blootstelling aan catechinen na het aanbrengen van Veregen 10% op de huid niet groter zal zijn dan de systemische blootstelling die gevonden wordt na orale consumptie van groene thee. Na het aanbrengen van 750 mg Veregen 15% (dat 72 mg epigallocatechinegallaat (EGCg), de belangrijkste catechine van Veregen 10% bevat) op de huid ligt de C_{max}

in het gebied van 7 ng/ml voor EGCg in plasma, waarbij de hoogst gemeten waarde 7,34 ng/ml is. Deze bevinding beperkte zich tot enkele patiënten. Er lijken daarom geen aanwijzingen voor te zijn dat de systemische blootstelling aan catechinen na plaatselijk aanbrengen van Veregen 10% groter zal zijn dan de systemische blootstelling die gevonden wordt na orale consumptie van groene thee, een drank die wereldwijd gedronken wordt. De in de literatuur gemelde C_{max} voor EGCg na orale toediening van groene theedranken ligt consequent ruim boven de sporadische concentraties gemeten bij patiënten in de blootstellingsonderzoeken (gebaseerd op EGCg-inname > 50 mg: 1 kop thee ca. 50 – 200 mg EGCg).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens werden verkregen met het extract van groene theebladeren of met de sterkere Veregen 15%-zalf. Deze gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. De gegevens zijn afkomstig van preklinisch onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel (plantaardig preparaat). Bij conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden er tijdens het gebruik van Veregen 15%-zalf geen effecten behalve de lokale effecten waargenomen. Resultaten zijn volledig van toepassing op de minder sterke Veregen 10%-zalf.

Bijwerkingen na aanbrengen op de huid bleven beperkt tot de toedieningsplaats en bestonden uit huidirritaties zoals erytheem, oedeem en ontstekingsreacties. De ernst van deze lokale verschijnselen nam bij het voortduren van de behandeling na verloop van tijd af. Het direct in de vagina aanbrengen van Veregen 15%-zalf werd onderzocht als een mogelijk verkeerde route bij mensen. Dit leidde tot ernstige lokale ontstekingsreacties die van tijdelijke aard waren. Onderzoek uitgevoerd met Veregen 15%-zalf bij dieren liet een mogelijke sensibilisering van de huid zien.

Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid gezien bij mannelijke ratten na aanbrengen op de huid en bij vrouwelijke ratten na aanbrengen in de vagina. De embryo-foetale ontwikkeling werd niet beïnvloed na aanbrengen in de vagina bij ratten. Na subcutane injectie bij het konijn was er maternale toxiciteit gekenmerkt door aanzienlijke lokale irritatie, gevolgd door een verminderd lichaamsgewicht en voedselconsumptie wat leidde tot een overeenkomstige invloed op de foetale ontwikkeling (verlaagd foetaal gewicht en vertraagde ossificatie). Er werd geen bewijs van teratogeniciteit gevonden.

Na orale toediening (geen kinetische gegevens beschikbaar) werden er specifieke cefalische afwijkingen (hydrocephalus, vergroot linkerventrikel en / of dilatatie van de choroidea plexus) waargenomen bij enkele foetussen in alle behandelde groepen van beide diersoorten, maar niet bij de controlegroepen. De klinische relevantie is niet bekend.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten waarbij vaginale toepassing van Veregen 15% werd gebruikt, werden er bijwerkingen (maternale toxiciteit waaronder doodgeboren jongen) waargenomen.

Op basis van toxicokinetische gegevens beschikbaar voor de studies met vaginale en subcutane toediening, deden de effecten op de reproductietoxiciteit zich voor bij aanzienlijk hogere systemische concentraties, dan bij patiënten is te verwachten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Witte zachte paraffine (bevat all-*rac*- α -tocoferol),
witte bijenwas,
isopropylmyristaat,
oleylalcohol,
propyleenglycolmonopalmitostearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Na eerste opening binnen 6 weken gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte aluminium tube met witte HDPE-dop en verzegelde opening.

Een tube bevat 15 g of 30 g zalf.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Will-Pharma B.V., Beechavenue 6, 1119PT Schiphol-Rijk, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110904

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2012

Datum van laatste verlenging: 15 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijk wijziging betreft rubriek 6.3 : 2 juli 2024