

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Veregen, 100 mg/g salv

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g salvi sisaldab 100 mg *Camellia sinensis* (L) O. Kuntze, folium (roheline tee lehed) ekstrakti (kuivekstrakt, puhastatud) (24-56:1), mis vastab: 55...72 mg (-)-epigallokatehiingallaadile. Esmane ekstraktsioonilahus: vesi

#### Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 g salvi sisaldab:  
50 mg propüleenglükoolmonopalmitostearaati,  
350 mg isopropüülmüristaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Salv.

Pruun, ühtlane, ilma tükkideta salv.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Välissuguelundite ja anaalpiirkonna kondüloomide (*Condylomata acuminata*) kutaanne ravi immuunokompetentsetel patsientidel alates 18 aasta vanusest.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine täiskasvanutel

Veregen salvi üksikannus on kuni 250 mg, mis vastab ligikaudu 0,5 cm salviribale, mida kantakse kolm korda päevas kõigile välissuguelundite ja perianaalsetele kondüloomidele (ööpäevane koguannus 750 mg).

##### *Kasutamise kestus*

Ravi Veregen'iga tuleb jätkata kuni tüügaste täieliku eemaldumiseni, siiski kokku mitte kauem kui 16 nädalat (maksimaalne kestus), isegi kui uued tüükad tekivad ravi ajal.

##### *Lapsed*

Veregen'i ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

##### *Eakad*

Ebapiisav hulk eakaid inimesi on ravitud Veregen salviga, et määratleda, kas nad reageerivad noorematest erinevalt.

##### *Maksakahjustus*

Raske maksahäirega patsiendid (nt kliiniliselt oluline maksensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini suurenemine, INR-i suurenemine) ei tohi Veregen'i kasutada ebapiisavate ohutusandmete tõttu (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### Manustamisviis

Väike kogus Veregen'i tuleb kanda sõrmedega igale tüükale, tupsutada, et tagada täielik katvus, jättes tüügastele õhukese kihi salvi (maksimaalselt 250 mg kokku kõigile tüügastele/ühekordne annus).

Kanda ainult kahjustatud alale; tuleb vältida kandmist tuppe, kusitisse või pärakusse.

Mitte kanda limaskestadele.

Ainult kutaaneks kasutamiseks.

Kui üks annus jäi vahele, peab patsient jätkama tavalise ravirežiimiga.

Soovitav on pesta käsi enne ja pärast Veregen'i pealekandmist. Salvi ei ole vajalik ravitavas piirkonnas enne järgmist kasutamist maha pesta.

Enne seksuaalvahekorda tuleb Veregen ravitavalt piirkonnalt maha pesta.

Naispatsiendid, kes kasutavad tampoone, peavad tamponi sisestama enne Veregen'i pealekandmist.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Vältida silma, ninasõõrmetesse, huultele ja suhu sattumist.

Veregen'i ei tohi kasutada lahtistel haavadel, vigastatud või põletikulisel nahal.

Ravi Veregen'iga ei ole soovitatav, kuni nahk on täielikult eelnevast kirurgilisest või medikamentoosest ravist paranenud.

Veregen'i pole hinnatud uretraalsete, intravaginaalsete, emakakaela, rektaalsete või intraanaalsete tüügaste ravis ning seda ei tohi kasutada nende seisundite raviks.

Naispatsiendid suguelundite tüügastega häbeme piirkonnas peavad kasutama salvi ettevaatusega, kuna ravi selles piirkonnas on seostatud sagedamini raskete paiksete kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Juhuslikku kandmist tuppe tuleb vältida. Juhuslikul kandmisel tuppe tuleb salv kohe maha pesta sooja vee ja maheda seebiga.

Ümberlõikamata meespatsiendid, kes ravivad eesnaha aluseid tüükaid, peavad eesnaha tagasi tõmbama ja puhastama piirkonda iga päev, et vältida fimooosi. Kui tekivad varased striktuuri märgid (nt haavandumine, tihkestumus või suurenev raskus eesnaha tagasi tõmbamisel) tuleb ravi lõpetada.

Ravi ajal võivad tekkida uued tüükad.

Tuleb kasutada kondoomi, kuni kõikide tüügaste täieliku eemaldumiseni, kuna Veregen ei kõrvalda HPV-viirust ja ei väldi haiguse edasikandumist.

Veregen võib nõrgendada kondoomi ja tupesisest diafragmat. Sellepärast tuleb salv töödeldud alalt enne kondoomi kasutamist või seksuaalvahekorda maha pesta. Tuleb kaaluda rasestumisvastaseid lisameetodeid.

Kui patsiendi seksuaalpartner on nakatunud, on soovitatav partneri ravi, et vältida patsiendi taasnakatamist.

Ravitavat ala mitte lasta kokku puutuda päikesevalguse või UV-kiirgusega, kuna Veregen´i ei ole testitud nendes tingimustes.

Tuleb vältida oklusiivset riietust (vt lõik 4.8).

Veregen määrib riietust ja voodipesu.

Nõrgad paiksed nahareaktsioonid, nagu erüteem, pruritus, ärritus (peamiselt põletustunne), valu ja ödeem manustamiskohal on väga sagedad ja ei tohiks viia ravi katkestamisele. Need reaktsioonid peaksid vähenema pärast esimest ravinädalat (vt lõik 4.8).

Ravi katkestamine võib olla näidustatud tugevamate paiksete nahareaktsioonide korral, mis põhjustavad vastuvõetamatut ebamugavust või suurendavad reaktsioonide ägenemist või on seotud lümfisõlmede reaktsiooniga. Ravi Veregen´iga võib jätkata, kui nahareaktsioonid on vähenenud. Kui tekivad vesikulaarsed paiksed reaktsioonid, tuleb patsiendile soovitada arstiga konsulteerimist, et vältida suguelundite herpesinfektsiooni.

Tõhusust ja ohutust patsientidel, kes võtavad immunomoduleerivaid ravimeid, ei ole uuritud. Need patsiendid ei tohi Veregen salvi kasutada.

Ohutust ja tõhusust ravi kestusel üle 16 nädala või mitmekordseid ravikuure ei ole uuritud.

Raske maksahäirega patsiendid (nt kliiniliselt oluline maksensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini suurenemine, INR-i suurenemine) ei tohi Veregen´i kasutada ebapiisavate ohutusandmete tõttu (vt lõik 4.8).

Veregen sisaldab propüleenglükoolmonopalmitostearaati, mis võib põhjustada naha ärritust, ja isopropüülmüristaati, mis võib põhjustada naha ärritust ja sensibiliseerumist.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud.

Samaaegset kasutamist koos teiste paiksete tüügaste ravimitega tuleb vältida (isegi istevannid, paikselts manustatav tsink või E-vitamiin jne).

Samaaegset suureannuselise suukaudse rohelise tee preparaatide (toidulisandid) manustamist tuleb vältida (vt lõik 4.8).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Veregen´i kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Veregen´i kasutamist raseduse ajal, kuigi süsteemne kokkupuude epigallokatehhiingallaadiga on eeldatavalt madal pärast Veregen´i nahale manustamist.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas Veregen või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada.

Toimeid rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata, kuna süsteemne kokkupuude epigallokatehhiingallaadiga on eeldatavalt madal pärast Veregeni nahale manustamist.

##### Fertiilsus

Ei ole tõendeid toimest rottide fertiilsusele pärast vastavalt nahale (isased) ja vaginaalset (emased) manustamist (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid mõjust autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Siiski on ebatõenäoline, et Veregen'il oleks mõju autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kesksetes kliinilistes uuringutes kasutati 400 patsiendil kutaanselt Veregen 100 mg/g salvi. (Lisaks kasutati 397 patsiendil Veregen 150 mg/g salvi). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid paiksed naha ja manustamiskoha reaktsioonid tüügaste ravi piirkonnas. Üleüldiselt kogesid 83,5 % patsientidest selliseid kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini täheldati erüteemi, sügelust, ärritust (peamiselt põletustunne), valu, ödeemi, haavandit, tihkestumusi ja villi. Paiksed reaktsioonid olid nõrga tugevusega 24,8 %, mõõduka tugevusega 32,0 % (mehed 36,3 %, naised 27,1 %); raskeid reaktsioone teatati vähemalt üks kord ravi jooksul 26,8% patsientidel (mehed 20,8%, naised 33,5%). Vähemalt ühe raske paikse reaktsiooniga oli 26,3 % (87 patsienti 331-st) genitaalsete tüügastega patsientidest, 23,1 % (6 patsienti 26-st) anaaltüügastega patsientidest ja 32,6 % (14 patsienti 43-st) anaalsete ja genitaalsete tüügastega subjektidest.

Nõrgad nahareaktsioonid on seotud toimemehhanismiga ja need ei tohiks viia ravi katkestamisele.

Naispatsientidel, kellel on tüükad vulva piirkonnas, on suurem paiksete naha ja manustamiskoha reaktsioonide esinemissagedus.

Neli naispatsienti (1 %) katkestasid ravi seoses manustamiskoha valu, anesteesia ja dermatiidiga. Üks naispatsient (0,3 %) lõpetas ravi Veregen 100 mg/g salviga seoses lahkliha põletustunde, valu ja sügelusega.

Ühel naispatsiendil teatati raskest vulvovaginiidist Veregen 100 mg/g salviga ravi ajal.

Fimoos esines 1,9 % (4 patsienti 212-st) ümberlõikamata meespatsientidel.

Nahatundlikkuse uuringul täheldati ülitundlikkust 5 patsiendil 209-st (2,4 %). Ülitundlikkuse korral Veregen 100 mg/g salvi suhtes tuleb ravi katkestada.

**Tabel 1:** Kõrvaltoimed (teatatud turuletuleku eel ja järgselt), mis vähemalt tõenäoliselt olid seotud Veregen 100 mg/g raviga, on loetletud organsüsteemi klasside kaupa. Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ja aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ).

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Paiksed manustamiskoha reaktsioonid, nagu erüteem, sügelus, ärritus/põletustunne, valu, haavand, ödeem, induratsioon ja vesivillid	Manustamiskoha paiksed reaktsioonid, nagu eksfoliatsioon, eritis, veritsus ja turse	Manustamiskoha paiksed reaktsioonid, nagu värvuse muutus, ebamugavustunne, kuivus, erosioon, fissuur, hüperesteesia, anesteesia, arm, sõlm, dermatiit, ülitundlikkus, paikne nekroos, paapulid ja ekseem
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	-	Ingvinaalne lümfadeniit/ lümfadenopaatia	
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	-	-	Manustamiskoha infektsioonid, manustamiskoha pustulid, genitaalherpese infektsioon, stafülokokkinfektsioon, uretriit, vaginaalne kandidiaas, vulvovaginiit

<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	-	-	Düsuuria, urineerimispakitsus, sagekusesus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	-	Fimoos	Balaniit, düspareuunia
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	-	-	Lööve ja papulaarne lööve

Kõrvaltoimed, mida täheldati ainult tugevama salvi (Veregen 150 mg/g salv) korral.

**Aeg-ajalt** ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ):

Püodermia, vulviit, kusitiava stenoos ja tupevoolus.

Kõrvaltoimed tekivad sagedamini oklusiivsetes tingimustes (vt lõik 4.4).

#### Paiksete reaktsioonide ajaline kulg

Kõige raskemaid paikseid reaktsioone täheldati ravi esimestel nädalatel.

#### Ravimklassi efekt

Kirjandusandmed kirjeldavad hepatotoksilisuse juhte, mis järgnesid suureannuselise rohelise tee ekstrakti suukaudsele manustamisele. Kliinilised uuringud, turuletuleku järgsed seireandmed ja mittekliinilised uuringud Veregen´iga ei näidanud ühtki maksafunktsiooni kõrvaltoimet. Siiski, et täiustada Veregen´i ohutuse andmebaasi, tuleb müügiloa hoidjale teatada kõikidest maksa häiretest ravi ajal Veregen´iga.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõikidest võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Juhuslikul suukaudsel sissevõtmisel on näidustatud sümptomaatiline ravi. Veregen´ile ei ole spetsiaalset antidooti. Ravimi suukaudse sissevõtmise kohta kogemused puuduvad.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kemoterapeutikumid paikseks kasutamiseks, viirusvastased ained.  
ATC-kood: D06BB12.

#### Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Rohelise tee lehtede ekstrakti toimemehhanism ei ole teada. Nagu mittekliinilised uuringud on näidanud, inhibeerib rohelise tee lehtede ekstrakt manustamiskohal aktiveeritud keratinotsüütide kasvu ja omab paikseid antioksidatiivseid toimeid. Nende järelduste kliiniline tähtsus on teadmata.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahe iseseisva keskse III faasi toime ja ohutuse uuringu tulemused immunokompetentsetel 18-aastastel ja vanematel patsientidel näitasid, et ravi Veregen 100 mg/g salviga 3 korda päevas kuni 16 nädala jooksul oli oluliselt enam efektiivne kui platseebo, kui määrata täieliku visuaalse välimiste genitaalsete ja perianaalsete tüügaste eemaldumise järgi (nt tüükad, mis eksisteerisid enne ravi ja tüükad, mis ilmusid ravi ajal).

Mõlemas uuringus oli tüügaste ala keskmine algväärtus 48,5 mm<sup>2</sup> (vahemikus 12...585 mm<sup>2</sup>) ja keskmine tüügaste arvu algväärtus oli 6 (vahemikus 2...30).

Keskmine kasutatud annus oli 456,1 mg ööpäevas (vahemik 23,8...1283 mg ööpäevas).

Veregen 100 mg/g salviga ravitud 401 patsiendil oli täielik kõikide tüügaste eemaldumise määr 52,4 % mõlemal sugupoolel võrreldes 35,3 % platseeboga ravitud 207 patsiendiga (šansside suhe: 2,0 [95 % usaldusvahemik 1,4...2,9]; p<0,001).(ITT-analüüs; viimane vaatlus edasikantud, puuduvad väärtused loetud "mitte täielik kliirens").

Naispatsientidel oli täielik kõikide tüügaste eemaldumise määr 60,8 % võrreldes 43,8 % platseeboga ravitud naispatsientidega (p=0,001).

Meespatsientidel oli täielik kõikide tüügaste eemaldumismäär 44,8 % võrreldes 28,8 % platseeboga ravitud patsientidega (p=0,005).

Veregen'iga ravitud patsiendid, kes läbisid uuringu, oli kõikide tüügaste eemaldumise määr 60,7 % [210 patsienti 346-st] (mõlemad sugupoolel) võrreldes 44,2 % [73 patsienti 165-st] platseeboga ravitud patsientidega.

Veregen 100 mg/g salviga ravitud patsientidel oli kõikide tüügaste keskmine eemaldumise aeg 16 nädalat. Visuaalne tüügaste kordumine ravile järgneva 3-kuulise järelkontrolli perioodil oli täieliku kliirensiga patsientidel 6,5 % (13 patsienti 210-st) Veregen 100 mg/g salviga ravitud patsientidel ja 5,8 % (4 patsienti 69-st) platseeboga ravitud patsientidel.

Ohutusprofiili vaadake lõigud 4.8 ja 5.3.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Kasutamise uuringutele põhinedes (paikne Veregen 150 mg/g kasutamine ja roheline tee joomine) võib eeldada, et süsteemne kokkupuude katehhiinidega Veregen'i nahale kandmise järgselt ei ületa süsteemset ekspositsiooni, mis on ilmne roheline tee tarvitamisel. Pärast 750 mg Veregen 150 mg/g salvi nahale kandmist (sisaldab 72 mg epigallokatehhiingallaati (EGCg), Veregen'is sisalduv peamine katehhiin) on C<sub>max</sub> piirkonnas 7 ng/ml EGCg plasmas, kõige suurema väärtusega 7,34 ng/ml. Seda leiti ainult ühel patsiendil. Seega tundub, et ei ole ühtegi viidet katehhiinide süsteemsele ekspositsioonile pärast Veregen'i paikset manustamist, mis ületaks süsteemset ekspositsiooni, mis on ilmne roheline tee tarvitamisest, mis on ülemaailmselt kasutatav jook. Kirjanduses teatatud EGCg C<sub>max</sub> roheline tee joogi manustamise järel on püsivalt suuremad sporaadilistest kontsentratsioonidest, mis on mõõdetud patsientidel kasutamise uuringutes (põhineb EGCg >50 mg tarvitamisel: 1 tass teed ligikaudu 50...200 mg EGCg).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised ohutusandmed saadi roheline tee lehtede ekstrakti või tugevama Veregen 150 mg/g salviga. Spetsiaalset ohtu inimesele ei ilmnenud seoses farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kantserogeense potentsiaaliga (taimne preparaat). Korduvtoksilisuse tavalistel uuringutel muid toimeid paiksete toimete kõrval Veregen 150 mg/g salvi kasutamisel ei täheldatud. Tulemused on täielikult kohaldatavad nõrgema tugevusega Veregen 100 mg/g salvile.

Kõrvaltoimed pärast nahale manustamist piirdusid manustamiskohaga ja koosnesid nahaärritusest, kaasa arvatud erüteem, ödeem ja põletikulised reaktsioonid. Paiksete kõrvaltoimete raskus vähenes pideva ravi korral aja jooksul. Veregen 150 mg/g salvi otsene kandmine tuppe, mida testiti kui võimalikku tahtmatut kokkupuuteteed inimesel, põhjustas raskeid mööduvaid paikseid põletikulisi vastuseid. Asjakohased loomuringud näitasid võimalikku naha ülitundlikkuse teket.

Toimet viljakusele ei täheldatud isastel rottidel pärast nahale manustamist ja emastel rottidel pärast vaginaalset manustamist. Embrüofetaalne areng ei olnud mõjutatud pärast vaginaalset manustamist rottidel. Pärast subkutaanset manustamist küülikutele täheldati toksilisust emasloomadele, mis väljendus märkimisväärses paikses ärrituses, millele järgnes vähenenud kehakaal ja toidu tarbimine, mis vastavalt mõjutas loote arengut (vähenenud loote kaal ja luustumise pidurdumine). Teratogeensuse kohta tõendeid ei leitud.

Pärast suukaudset manustamist (kineetilised andmed puuduvad) täheldati spetsiifilisi tsefaalseid anomaaliaid (hüdrotsefaalia, suurenenud vasak vatsake ja /või soonpõimiku dilatatsioon) ravitud gruppide mõlema liigi ühel lootel, kuid mitte kontrollgrupil. Kliiniline tähtsus ei ole teada.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel, kasutades Veregen 150 mg/g vaginaalset manustamist, täheldati kõrvaltoimeid (toksilisust emasloomale, kaasa arvatud surnultsünnid).

Põhinedes intravaginaalse ja subkutaanse uuringu toksikokineetiliste andmete peale, esinesid toimed reproduktiivtoksilisusele oluliselt suurema süsteemse kontsentratsiooni juures, võrreldes nendega, mida kasutatakse patsientidel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Valge vaseliin (sisaldab all-*rac*-alfa-tokoferooli),  
valge mesilasvaha,  
isopropüülmüristaat,  
oleüülalkohol,  
propüleenglükoolmonopalmitostearaat.

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast esmast avamist kasutada 6 nädala jooksul.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge alumiiniumtuub HDPE-korgiga ja pitseeritud avaga.

Üks tuub sisaldab 15 g või 30 g salvi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

NORDIC Pharma, s.r.o.

K Rybníku 475

252 42 Jesenice

Tšehhi

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

871715

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.04.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.12.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2016