

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Veregen 100 mg/g pomada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de pomada contiene 100 mg de extracto (como extracto seco, refinado) de *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze folium (hoja de té verde) (24-56:1), correspondiente a 55-72 mg de (-) epigallocatequina galato. Primer solvente de extracción: agua.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

1 g de pomada contiene:

50 mg de Monopalmitoestearato de propilenglicol.

350 mg de Miristato de isopropilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada.

Pomada suave marrón, libre de partículas arenosas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Veregen está indicado para el tratamiento cutáneo de verrugas genitales externas y perianales (*Condylomata acuminata*) en pacientes inmunocompetentes a partir de 18 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología en adultos

Veregen debe aplicarse tres veces al día en todas las verrugas de la parte genital externa y perianal hasta un máx. de 250 mg en total por aplicación, correspondientes a unos 0,5 cm de pomada (750 mg dosis diaria total).

##### *Duración del tratamiento*

Se debe continuar el tratamiento con Veregen hasta la completa desaparición de todas las verrugas, no excediendo, sin embargo, de 16 semanas en total, aunque se desarrollen nuevas verrugas durante el periodo de tratamiento.

##### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de Veregen en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido investigada. No hay datos disponibles.

##### *Personas de edad avanzada*

Se ha tratado con Veregen pomada un número de pacientes ancianos insuficiente para determinar si responden de forma distinta de los sujetos más jóvenes.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Los pacientes con disfunción hepática grave (ej. elevación clínicamente relevante de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, aumento del INR) no deberían usar Veregen debido a los insuficientes datos de seguridad (ver secciones 4.4 y 4.8).

### Forma de administración

Debe aplicarse una pequeña cantidad de Veregen en cada verruga con los dedos, untando la verruga para asegurar que esté completamente cubierta y dejando una capa fina de pomada sobre las verrugas (máx. 250 mg en total para todas las verrugas/ por aplicación).

Aplicar solamente en las áreas afectadas; debe evitarse la aplicación dentro de la vagina, uretra o ano.

No aplicar en las membranas mucosas.

Sólo para uso cutáneo.

Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con el régimen normal de tratamiento.

Se recomienda lavarse las manos antes y después de la aplicación de Veregen. No es necesario eliminar la pomada del área tratada antes de la siguiente aplicación.

Veregen debe eliminarse del área tratada antes de la actividad sexual.

Las pacientes que estén utilizando tampones deben colocarse el tampón antes de aplicar Veregen.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Evitar el contacto con los ojos, fosas nasales, labios y boca.

Veregen no debe aplicarse en heridas abiertas, piel lacerada o piel inflamada.

No se recomienda el tratamiento con Veregen hasta que la piel este completamente curada después de una operación quirúrgica o de un tratamiento farmacológico previo.

Veregen no ha sido evaluado para el tratamiento de verrugas uretrales, intravaginales, cervicales, rectales o intraanales y no se debe usar para el tratamiento de estas afecciones.

Las pacientes con verrugas genitales en la región vulvar deben utilizar la pomada con precaución, ya que el tratamiento en esta área se asocia con mayor frecuencia a reacciones locales adversas graves (ver sección 4.8). Debe evitarse la aplicación accidental dentro de la vagina. En caso de aplicación accidental dentro de la vagina se debe eliminar inmediatamente la pomada lavando con agua templada y jabón suave.

Los pacientes no circuncidados que estén recibiendo tratamiento para verrugas situadas debajo del prepucio deben retraer éste y lavar el área diariamente para prevenir la fimosis. Si aparecieran signos tempranos de constricción (p.ej. ulceración, induración, o aumento en la dificultad de retraer el prepucio), debe detenerse el tratamiento.

Durante el tratamiento podrían desarrollarse nuevas verrugas.

Deben usarse preservativos hasta la completa desaparición de todas las verrugas, ya que Veregen no elimina el virus VPH y no previene la transmisión de la enfermedad.

Veregen puede debilitar los preservativos y diafragmas vaginales. Por ello, se debe eliminar la pomada del área en tratamiento antes del uso de preservativos y del contacto sexual. Deben considerarse métodos anticonceptivos adicionales.

Si la pareja sexual del paciente resulta infectada, se recomienda el tratamiento de la pareja para prevenir la re-infección del paciente.

No exponer el área tratada a la luz solar o a los rayos UV, ya que Veregen no ha sido probado bajo estas condiciones.

Se debe evitar el uso de apósitos oclusivos (ver sección 4.8).

Veregen mancha la ropa y la ropa de cama.

Son muy frecuentes las reacciones cutáneas locales leves en el lugar de aplicación tales como eritema, prurito, irritación (en general quemazón), dolor y edema, y no deberían llevar a la interrupción del tratamiento. Éstas deberían disminuir después de las primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8).

Puede estar indicada una interrupción del tratamiento en caso de una reacción cutánea local más intensa que cause un malestar inaceptable o un incremento de la gravedad o asociada a una inflamación de los ganglios linfáticos. El tratamiento con Veregen puede reanudarse cuando la reacción cutánea haya disminuido.

En el caso de que se produzca una reacción vesicular local, debe aconsejarse al paciente que consulte a un médico para excluir una posible infección genital por herpes.

La eficacia y seguridad en pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores no ha sido estudiada. Estos pacientes no deben usar Veregen pomada.

No ha sido estudiada la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de 16 semanas o para múltiples ciclos de tratamiento.

Los pacientes con disfunción hepática grave (ej. elevación clínicamente relevante de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, aumento del INR) no deberían usar Veregen debido a los insuficientes datos de seguridad (ver sección 4.8).

Veregen contiene monopalmitoestearato de propilenglicol, el cual puede producir irritaciones en la piel, y miristato de isopropilo, el cual puede causar irritación y sensibilización en la piel.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Se debe evitar el uso simultáneo de otros tratamientos locales en el área de las verrugas (incluso como baños de asiento, aplicaciones tópicas de zinc o vitamina E, etc).

Se debe evitar la ingesta concomitante de dosis orales altas de preparaciones de extractos de té verde (complementos alimenticios) (ver sección 4.8).

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No existen datos o existe una limitada cantidad de datos sobre la utilización de Veregen en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Veregen durante el embarazo, aunque la exposición sistémica al galato de epigalocatequina se espera que sea baja tras la aplicación tópica de Veregen.

### Lactancia

Se desconoce si Veregen o sus metabolitos son excretados en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para los lactantes.

No se prevén efectos en recién nacidos/lactantes ya que se espera que la exposición sistémica al galato de epigalocatequina sea baja tras la aplicación tópica de Veregen.

### Fertilidad

Tras la administración tópica en ratas macho y vaginal en ratas hembra no hay evidencias de efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, es poco probable que Veregen afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 4.8. Reacciones adversas

En estudios clínicos pivotaes, 400 sujetos fueron expuestos a Veregen Pomada por vía cutánea. (Además, 397 sujetos fueron expuestos a Veregen 15% Pomada). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones cutáneas locales y reacciones en la zona de aplicación del tratamiento de las verrugas. En total, el 83,5% de los pacientes experimentaron tales reacciones adversas. Se observó con mayor frecuencia eritema, prurito, irritación (en general quemazón), dolor, edema, úlcera, induraciones y vesículas. Las reacciones locales fueron de intensidad leve en un 24,8%, de intensidad moderada en un 32,0% (36,3% hombres / 27,1% mujeres); se notificaron reacciones adversas graves en un 26,8% de los pacientes como mínimo una vez durante el tratamiento (20,8% hombres / 33,5% mujeres). El porcentaje de sujetos con al menos una reacción local grave relacionada fue del 26,3% (87/331) en sujetos con verrugas sólo en los genitales, 23,1% (6/26) en sujetos con verrugas anales y 32,6% (14/43) en sujetos con verrugas anales y genitales.

Las reacciones cutáneas locales leves están relacionadas con el modo de acción y no deben llevar a la interrupción del tratamiento.

Las pacientes con verrugas en la vulva presentaban una mayor incidencia de reacciones locales cutáneas y en la zona de aplicación.

Cuatro pacientes femeninas (1%) interrumpieron una vez su tratamiento debido al dolor, anestesia y dermatitis en la zona de aplicación. Una paciente femenina (0,3%) interrumpió su tratamiento con Veregen Pomada debido a una sensación de quemazón perianal, dolor y picor.

Se notificó una vulvovaginitis grave en una paciente bajo tratamiento con Veregen Pomada.

Se produjo fimosis en un 1,9% (4/212) de los sujetos masculinos no circuncidados.

En un estudio de sensibilización dérmica se observó hipersensibilidad en 5/209 sujetos (2,4%). En caso de hipersensibilidad a Veregen el tratamiento debe ser interrumpido.

**Tabla 1:** Las reacciones adversas (comunicadas pre y post comercialización) que posiblemente estaban relacionadas con el tratamiento con Veregen se listan según la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacciones locales en la zona de aplicación, tales como eritema, prurito, irritación/quemazón, dolor, úlcera, edema, induración y vesículas	Reacciones locales en la zona aplicación, tales como exfoliación, supuración, sangrado e hinchazón	Reacciones locales en la zona de aplicación, tales como decoloración, malestar, sequedad, erosión, fisura, hiperestesia, anestesia, cicatriz, nódulo, dermatitis, hipersensibilidad, necrosis local, pápulas y eccema
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	-	Linfadenitis/Linfadenopatía inguinal	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	-	-	Infección de la zona de aplicación, pústulas en la zona de aplicación, infección por herpes genital, infección por estafilococos, uretritis, candidiasis vaginal, vulvovaginitis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	-	-	Disuria, urgencia urinaria, polaquiuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	-	Fimosis	Balanitis, dispareunia,
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	-	-	Erupción y erupción papular

Reacciones adversas que se observaron sólo con la dosificación superior (Veregen 15% pomada).

**Poco frecuentes** ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ):

Pioderma, vulvitis, estenosis del meato uretral y secreción vaginal.

Las reacciones adversas ocurren con una mayor incidencia en condiciones oclusivas (ver sección 4.4).

#### Transcurso de las reacciones locales en el tiempo

La intensidad máxima media de las reacciones locales se observó durante las primeras semanas de tratamiento.

#### Efecto de clase

Datos en la literatura describen casos de hepatotoxicidad tras la administración oral de altas dosis de extractos de té verde. Estudios clínicos, datos de farmacovigilancia post comercialización y estudios no clínicos con Veregen no revelaron ningún efecto adverso en la función hepática. Sin embargo, para mejorar

la seguridad de Veregen, cualquier signo de daño en el hígado durante el tratamiento con Veregen debe ser notificado al titular de la autorización de comercialización.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. En caso de ingestión accidental por vía oral, está indicado tratamiento sintomático. No hay antídoto específico para Veregen. No hay experiencia disponible tras la ingestión oral de este producto.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Quimioterapia para uso tópico, antiviral.  
Código ATC: D06BB12.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Se desconoce el mecanismo de acción del extracto de hojas de té verde. Tal y como se muestra en los estudios no clínicos, el extracto de hojas de té verde actúa inhibiendo el crecimiento de los queratinocitos activados y mediante efectos antioxidantes en la zona de aplicación. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

#### Seguridad y eficacia clínicas

Los resultados de dos estudios pivotaes independientes de eficacia y seguridad de Fase 3 en pacientes inmunocompetentes de 18 años de edad o mayores revelaron que el tratamiento con Veregen 100 mg/g, 3 veces al día durante 16 semanas, fue significativamente más eficaz que placebo, según se determinó por una desaparición visual completa de todas las verrugas genitales externas y perianales (es decir, verrugas que ya existían anteriormente al tratamiento y verrugas que se desarrollaron durante el tratamiento).

En cuanto a estos dos estudios, el área media basal de la verruga fue 48,5 mm<sup>2</sup> (intervalo de 12 a 585 mm<sup>2</sup>) y el número medio basal de verrugas fue 6 (intervalo de 2 a 30).

La dosis media usada fue de 456,1 mg/día (intervalo de 23,8 a 1.283 mg/día).

En 401 pacientes tratados con Veregen 100 mg/g Pomada, el porcentaje de desaparición completa de todas las verrugas fue de un 52,4% para ambos sexos, comparado con un 35,3% en 207 pacientes tratados con placebo [razón de probabilidad: 2,0 (intervalo de confianza 95%: 1,4 a 2,9); p<0,001]. (Análisis ITT; análisis de última observación realizada, los pacientes de los que no se tenían todos los valores se incluyeron en “no aclaramiento completo”).

Para las pacientes femeninas, el porcentaje de desaparición completa de todas las verrugas fue de un 60,8% comparado con un 43,8% de las mujeres tratadas con placebo (p=0,001).

Para los pacientes masculinos, el porcentaje de desaparición completa de todas las verrugas fue de un 44,8% comparado con un 28,8% de los pacientes masculinos tratados con placebo (p=0,005).

Para los pacientes tratados con Veregen que han finalizado el estudio, la desaparición completa de todas las verrugas fue de un 60,7% [210/346] (ambos géneros) comparado con el 44,2% [73/165] de los pacientes tratados con placebo.

Para los pacientes tratados con Veregen 100 mg/g la mediana del tiempo para la completa desaparición de todas las verrugas fue de 16 semanas. La incidencia de recaída visual de las verrugas después del

tratamiento durante un periodo de seguimiento de 3 meses en pacientes con una desaparición completa fue de un 6,5% (13/201) en los pacientes tratados con Veregen 100 mg/g y un 5,8% (4/69) en los tratados con placebo.

Para información sobre el perfil de seguridad, ver las secciones 4.8 y 5.3.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

En base a los datos coherentes obtenidos de estudios de exposición (aplicación tópica de Veregen 15% y bebida de té verde) se puede esperar que la exposición sistémica a catequinas tras la aplicación tópica de Veregen no exceda a la evidente exposición sistémica tras el consumo de té verde oral. Tras la aplicación tópica de 750 mg de Veregen 15% (conteniendo 72 mg de galato de (-)epigallocatequina (EGCg), catequina principal de Veregen) la  $C_{max}$  se encuentra en el área de 7 ng/ml para EGCg en plasma, con 7,34 ng/ml como el valor máximo medido. Este hallazgo se restringió solo a datos aislados de pacientes. Por lo tanto no parece que haya indicios para una sistemática exposición sistémica de catequinas tras la aplicación tópica de Veregen que superaría la exposición sistémica evidente por el consumo oral de té verde establecida en las bebidas que se consumen en todo el mundo. La  $C_{max}$  reportada para EGCg en la literatura tras una administración oral de bebidas de té verde están todas claramente por encima de las concentraciones esporádicas medidas en pacientes en los estudios de exposición (basado en una ingesta de EGCg > 50 mg: 1 taza de té aprox. 50-200 mg EGCg).

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de seguridad fueron obtenidos con extracto de hojas de té verde o con la dosificación superior, Veregen 15% Pomada. No se reveló ningún peligro específico para los seres humanos, en cuanto a farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico (preparado a base de plantas). En estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas no se observaron otros efectos aparte de los efectos locales usando Veregen 15% Pomada. Los resultados son totalmente aplicables también a la dosis menor, Veregen 100 mg/g Pomada.

Los efectos adversos después de la aplicación dérmica se localizaron solamente en la zona de aplicación y consistieron en irritación dérmica que incluía eritema, edema y reacciones inflamatorias. La gravedad de estos efectos locales disminuyó con el tiempo durante un tratamiento continuado. La aplicación directa de Veregen 15% pomada dentro de la vagina, que fue probada como una posible ruta involuntaria en humanos, dio lugar a respuestas inflamatorias locales transitorias graves. Estudios en animales realizados con Veregen 15% pomada mostraron un potencial sensibilizante de la piel.

No se detectaron efectos sobre la fertilidad en ratas macho tras la aplicación tópica y en ratas hembra tras la aplicación vaginal. El desarrollo embrionario no se vio afectado después de la aplicación vaginal en ratas. Tras la inyección subcutánea en conejos, hubo maternotoxicidad caracterizada por una marcada irritación local seguida de una disminución del peso corporal e ingesta de comida lo que dio lugar a implicaciones en el desarrollo fetal (peso del feto reducido y osificación retrasada). No se encontró evidencia de teratogenicidad.

Después de la administración oral (no hay datos cinéticos disponibles) fueron detectadas anomalías cefálicas específicas (hidrocefalia, agrandamiento del ventrículo izquierdo y/o dilatación del plexo coroideo) en fetos individuales de todos los grupos de tratamiento de ambas especies pero no entre los grupos control. Se desconoce la relevancia clínica.

En un estudio de desarrollo pre y post-natal en ratas administrando por vía vaginal Veregen 15% se observaron efectos adversos (maternotoxicidad incluyendo muerte fetal).

En base a los datos toxico-cinéticos disponibles de los estudios tras administración vaginal y subcutánea, los efectos vistos en la toxicidad reproductiva ocurrieron a concentraciones sistémicas significativamente mayores comparadas con aquellas esperadas en pacientes.



## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Vaselina blanca (contiene all-*rac*- $\alpha$ -tocoferol), cera alba, miristato de isopropilo, alcohol oleico, monopalmitoestearato de propilenglicol.

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

Después de la apertura, utilizar dentro de las 6 semanas siguientes.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tubo de aluminio blanco con tapón de PEAD blanco y orificio sellado.

Un tubo contiene 15 g o 30 g de pomada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo a la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Exeltis Healthcare S.L.  
Avda. de Miralcampo, 7  
Polígono Industrial Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares  
(Guadalajara), España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

71.435

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 8-02-2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios <http://www.aemps.gob.es>



