

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Veregen, 100 mg/g, maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g maści zawiera 100 mg wyciągu (w postaci suchego wyciągu, oczyszczonego) z *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, folium (liści zielonej herbaty) (24-56:1), co odpowiada: 55-72 mg (-)-galusanu epigallokatechiny.

Pierwszy rozpuszczalnik do ekstrakcji: woda

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 g maści zawiera:

50 mg monopalmitynostearnianu glikolu propylenowego

350 mg mirystynianu izopropylu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść

Brązowa, gładka maść, pozbawiona ziarnistych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Veregen jest przeznaczony do miejscowego leczenia brodawek (*condylomata acuminata*), występujących na skórze zewnętrznych narządów płciowych i okolic odbytu. Veregen jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku od 18 lat o niezmienionej czynności układu immunologicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Należy stosować maksymalnie 250 mg produktu leczniczego Veregen, maści łącznie, jako całkowitą pojedynczą dawkę, co odpowiada około półcentymetrowemu wałeczkowi maści, trzy razy na dobę, na wszystkie brodawki zewnętrznych narządów płciowych i okolic odbytu (całkowita dawka dobową wynosi 750 mg).

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem leczniczym Veregen należy kontynuować aż do całkowitego zaniku wszystkich brodawek, jednak nie dłużej niż przez 16 tygodni (maksymalny okres stosowania), nawet jeśli podczas leczenia wystąpią nowe brodawki.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Veregen u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Zbyt mała liczba osób w podeszłym wieku była leczona produktem Veregen, aby móc określić, czy w ich przypadku odpowiedź na leczenie jest inna, niż u młodszych osób.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (np. z klinicznie istotnym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, zwiększeniem stężenia bilirubiny we krwi, z wydłużeniem czasu protrombinowego) nie powinni stosować produktu leczniczego Veregen z powodu niewystarczających danych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Sposób podawania

Małą ilość produktu leczniczego Veregen należy nanieść palcami na każdą brodawkę, równomiernie pokryć wszystkie brodawki, pozostawiając na nich cienką warstwę maści (maksymalnie 250 mg na wszystkie brodawki/pojedyncza dawka) .

Nanosić tylko na miejsca zmienione chorobowo, należy bezwzględnie unikać wprowadzenia maści do pochwy, cewki moczowej lub odbytu.

Nie nanosić na błony śluzowe.

Tylko do podania na skórę.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować stosowanie produktu Veregen według zwykłego schematu leczenia.

Zalecane jest mycie rąk przed i po aplikacji produktu leczniczego Veregen. Nie jest konieczne zmywanie maści z leczonego obszaru przed następną aplikacją.

Produkt leczniczy Veregen należy zmyć z leczonego miejsca przed aktywnością seksualną.

Pacjentki stosujące tampony powinny wprowadzić tampon przed aplikacją produktu leczniczego Veregen.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Unikać kontaktu z oczami, nozdrzami, wargami i jamą ustną.

Produktu leczniczego Veregen nie należy nanosić na otwarte rany, uszkodzoną lub zmienioną zapalnie skórę.

Terapia produktem leczniczym Veregen nie jest zalecana, jeśli skóra nie zagoiła się po uprzednim leczeniu chirurgicznym lub farmakologicznym.

Produktu leczniczego Veregen nie badano pod kątem leczenia brodawek występujących w obrębie cewki moczowej, szyjki macicy, odbytnicy, wewnątrz pochwy lub odbytu i nie wolno go stosować do leczenia tych stanów chorobowych.

Pacjentki z brodawkami narządów płciowych w okolicy sromu powinny stosować maść z zachowaniem ostrożności, ponieważ leczenie w tej okolicy jest częściej powiązane z ciężkimi, miejscowymi działaniami niepożądanymi (patrz punkt 4.8). Należy unikać przypadkowego wprowadzenia maści do pochwy. W razie przypadkowego przedostania się maści do pochwy należy niezwłocznie zmyć maść ciepłą wodą i łagodnym mydłem.

Nieobrzezani pacjenci, leczący brodawki pod napletkiem, powinni codziennie odprowadzać napletek i myć tę okolice, aby zapobiec wystąpieniu stulejki. W razie wystąpienia wczesnych oznak zwężenia (np. owrzodzenia, stwardnienia lub coraz większej trudności z odprowadzaniem napletka) należy przerwać leczenie.

Podczas leczenia mogą powstać nowe brodawki.

Do czasu całkowitego wyleczenia wszystkich brodawek należy stosować prezerwatywy, ponieważ produkt leczniczy Veregen nie eliminuje wirusa HPV i nie zapobiega przenoszeniu choroby. Produkt leczniczy Veregen może osłabiać prezerwatywy i wkładki dopochwowe. Z tego powodu maść należy zmyć z leczonego obszaru przed użyciem prezerwatyw i kontaktem seksualnym. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowych metod antykoncepcji.

Jeśli partner(ka) seksualny(a) pacjenta(ki) jest zakażony(a), wskazane jest leczenie partnera(ki), aby zapobiec ponownej infekcji.

Leczonego obszaru nie wystawiać na działanie promieni słonecznych lub promieniowania UV, ponieważ produkt leczniczy Veregen nie był badany w takich warunkach.

Należy unikać stosowania opatrunków okluzyjnych (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Veregen plami ubrania i pościel.

Łagodne miejscowe reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, podrażnienie (przeważnie pieczenie), ból i obrzęk w miejscu aplikacji są bardzo częste i nie powinny prowadzić do przerwania leczenia. Reakcje te powinny zmniejszyć się po pierwszych tygodniach leczenia (patrz punkt 4.8).

Przerwanie leczenia może być wskazane w przypadku miejscowej reakcji skórnej o większym nasileniu, powodującej dyskomfort nie do przyjęcia, w przypadku zaostrzenia lub powiązanej reakcji ze strony węzłów chłonnych. Leczenie produktem leczniczym Veregen można wznowić po złagodzeniu reakcji skórnej.

W przypadku miejscowej reakcji skórnej, obejmującej pojawienie się pęcherzyków, pacjentowi należy zalecić konsultację z lekarzem w celu wykluczenia zakażenia narządów płciowych wirusem opryszczki.

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów stosujących leki immunomodulacyjne. Pacjenci tacy nie powinni stosować produktu leczniczego Veregen.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia trwającego powyżej 16 tygodni lub obejmującego wielokrotne cykle nie była przebadana.

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (np. z klinicznie istotnym zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, zwiększeniem stężenia bilirubiny, z wydłużeniem czasu protrombinowego) nie powinni stosować produktu leczniczego Veregen z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Veregen zawiera monopalmitynostearynian glikolu propylenowego, który może powodować podrażnienia skóry, oraz mirystynian izopropylu, który może powodować podrażnienie i uczulenie skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy unikać jednoczesnego stosowania innego leczenia miejscowego w okolicy brodawek (nawet takiego jak kąpiele nasiadowe, miejscowo stosowany cynk lub witamina E itp.).

Należy unikać jednoczesnego przyjmowania doustnych produktów (suplementów diety) zawierających duże dawki wyciągu z liści zielonej herbaty (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Veregen u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ze względów bezpieczeństwa najlepiej jest unikać stosowania produktu Veregen w okresie ciąży, pomimo, że ogólnoustrojowe narażenie na galusan epigallokatechiny po zastosowaniu produktu Veregen na skórę wydaje się być małe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Veregen lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Nie należy spodziewać się wpływu produktu leczniczego na noworodki/niemowlęta karmione piersią, ponieważ ogólnoustrojowe narażenie na galusan epigallokatechiny po zastosowaniu produktu Veregen na skórę wydaje się być małe.

Płodność

Brak dowodów na wpływ na płodność u szczurów odpowiednio po zastosowaniu na skórę (u samców) i dopochwowym (u samic) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Veregen miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych o zasadniczym znaczeniu udział wzięło 400 osób, którym podawano na skórę produkt leczniczy Veregen o mocy 100 mg/g (dodatkowo 397 osobom podawano produkt leczniczy Veregen 150 mg/g).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku były miejscowe reakcje skórne i reakcje w miejscu aplikacji, w rejonie leczenia brodawek. W sumie takie działania niepożądane wystąpiły u 83,5% pacjentów. Najczęściej obserwowano rumień, świąd, podrażnienie (przeważnie pieczenie), ból, obrzęk, wrzód, stwardnienie i pęcherzyki. Reakcje miejscowe miały łagodne nasilenie u 24,8%, umiarkowane nasilenie u 32,0% (mężczyźni 36,3%/kobiety 27,1%); ciężkie reakcje zgłaszano w przypadku 26,8% pacjentów co najmniej raz podczas leczenia (mężczyźni 20,8%/kobiety 33,5%). Odsetek osób z co najmniej jedną ciężką, miejscową reakcją, powiązaną z leczeniem, wynosił 26,3% (87/331) w przypadku osób, u których występowały tylko brodawki narządów płciowych; 23,1% (6/26) w przypadku osób z brodawkami odbytu i 32,6% (14/43) w przypadku osób z brodawkami odbytu i narządów płciowych.

Łagodne miejscowe reakcje skórne są związane z mechanizmem działania i nie powinny prowadzić do przerwania stosowania.

U pacjentek z brodawkami w obrębie sromu częstość występowania miejscowych reakcji skórnych i reakcji w miejscu aplikacji była większa.

Cztery pacjentki (1%) jednokrotnie przerwały leczenie z powodu bólu w miejscu aplikacji, znieczulicy i zapalenia skóry. Jedna pacjentka (0,3%) przerwała leczenie produktem leczniczym Veregen o mocy 100 mg/g z powodu uczucia pieczenia w kroczu, bólu i świądu.

U jednej pacjentki stwierdzono występowanie ciężkiego zapalenia sromu i pochwy podczas leczenia produktem leczniczym Veregen o mocy 100 mg/g.

Stulejka wystąpiła u 1,9% (4/212) nieobrzezanych pacjentów.

Nadwrażliwość zaobserwowano u 5/209 osób (2,4%) w badaniu oceniającym działanie uczulające skórę. W przypadku nadwrażliwości na produkt leczniczy Veregen o mocy 100 mg/g należy przerwać leczenie.

Tabela 1: Działania niepożądane (zgłaszane przed i po wprowadzeniu do obrotu), których związek z leczeniem produktem leczniczym Veregen o mocy 100 mg/g uznano za co najmniej możliwy, są wymienione według klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania jest określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Miejscowe reakcje w obszarze aplikacji, takie jak rumień, świąd, podrażnienie/pieczenie, ból, wrzód, obrzęk, stwardnienie i pęcherzyki	Miejscowe reakcje w obszarze aplikacji, takie jak łuszczenie, wydzielina, krwawienie i obrzmienie	Miejscowe reakcje w obszarze aplikacji, takie jak przebarwienie, dyskomfort, suchość, nadżerka, pęknięcie, przeczulica, znieczulica, blizna, guzek, zapalenie skóry, nadwrażliwość, martwica miejscowa, grudki i egzema
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Zapalenie węzłów chłonnych pachwinowych/limfadenopatia	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	Zakażenie w miejscu aplikacji, krosty w miejscu aplikacji, zakażenie narządów płciowych wirusem opryszczki, zakażenie gronkowcami, zapalenie cewki moczowej, kandydoza pochwy, zapalenie sromu i pochwy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Dysuria, parcie na mocz, częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	Stulejka	Zapalenie żołądki, dyspareunia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	Wysypka i wysypka grudkowata

Działania niepożądane obserwowane tylko podczas stosowania produktu o większej mocy (Veregen 150 mg/g).

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$):

Piodermia, zapalenie sromu, zwężenie ujścia cewki moczowej i upławy.

Działania niepożądane występują z większą częstością w przypadku stosowania produktu leczniczego pod opatrunkiem okluzyjnym (patrz punkt 4.4).

Przebieg miejscowych reakcji w czasie

Największą liczbę miejscowych reakcji o średnim nasileniu obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia.

Dane literaturowe opisują przypadki toksycznego uszkodzenia wątroby po doustnym spożyciu dużych dawek wyciągów z liści zielonej herbaty. Badania kliniczne, dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i badania niekliniczne przeprowadzone z produktem Veregen nie ujawniły żadnego negatywnego wpływu na czynność wątroby. Jednakże, w celu poprawy bazy danych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Veregen, wszelkie objawy zaburzenia czynności wątroby występujące podczas leczenia produktem Veregen należy zgłaszać do Podmiotu odpowiedzialnego, posiadającego Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. W przypadku nieumyślnego doustnego spożycia wskazane jest leczenie objawowe. Nie istnieje swoista odtrutka na produkt leczniczy Veregen. Brak jest doświadczenia dotyczącego doustnego spożycia produktu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Chemioterapeutyki do stosowania miejscowego, leki przeciwwirusowe
Kod ATC: D06BB12

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Mechanizm działania wyciągu z liści zielonej herbaty nie jest znany. Jak pokazały badania niekliniczne, w miejscu aplikacji wyciąg z liści zielonej herbaty hamuje wzrost pobudzonych keratynocytów oraz wykazuje działanie przeciwutleniające. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa niezależne badania o zasadniczym znaczeniu nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania leku (badania fazy 3), w których udział wzięli pacjenci o niezmiennionej czynności układu immunologicznego w wieku 18 lat i starsi. Wyniki tych badań wykazują, że leczenie produktem leczniczym Veregen o mocy 100 mg/g, stosowanym 3 razy na dobę przez okres do 16 tygodni, było znacznie skuteczniejsze niż podawanie placebo. Ustalono to na podstawie widocznego, całkowitego wyleczenia wszystkich brodawek w obrębie zewnętrznych narządów płciowych i w okolicy odbytu (tzn. brodawek występujących przed leczeniem i brodawek, które pojawiły się podczas leczenia).

W obu badaniach mediana początkowej powierzchni brodawek wynosiła 48,5 mm² (zakres od 12 do 585 mm²), a mediana początkowej liczby brodawek wynosiła 6 (zakres od 2 do 30).

Średnia zastosowana dawka wynosiła 456,1 mg/dobę (zakres od 23,8 do 1 283 mg/dobę).

Spośród 401 pacjentów leczonych produktem leczniczym Veregen o mocy 100 mg/g, wszystkie brodawki zanikły całkowicie u 52,4% osób obu płci. Tymczasem w grupie 207 pacjentów stosujących placebo odsetek ten wynosił 35,3% (iloraz szans: 2,0 [95% przedział ufności 1,4 do 2,9]; $p < 0,001$). (Analiza ITT; ekstrapolacja ostatniej obserwacji, utracone wartości pacjentów zaliczone do „brak całkowitego wyleczenia”).

Wszystkie brodawki zanikły całkowicie u 60,8% pacjentek, podczas gdy efekt ten miał miejsce u 43,8% pacjentek stosujących placebo ($p = 0,001$).

W przypadku pacjentów płci męskiej, wszystkie brodawki udało się całkowicie wyleczyć u 44,8% osób w porównaniu z 28,8% osób stosujących placebo ($p = 0,005$).

W przypadku pacjentów leczonych produktem Veregen, którzy ukończyli badania, odsetek wyleczenia wszystkich brodawek wynosił 60,7% [210/346] (obie płci) w porównaniu z 44,2% [73/165] u pacjentów stosujących placebo.

Mediana czasu potrzebnego do całkowitego wyleczenia wszystkich brodawek u pacjentów leczonych produktem leczniczym Veregen o mocy 100 mg/g wynosiła 16 tygodni. W trakcie 3-miesięcznego okresu obserwacyjnego po zakończeniu leczenia, u 6,5% (13/201) pacjentów leczonych produktem Veregen o mocy 100 mg/g, u których uprzednio brodawki całkowicie zanikły, wizualnie stwierdzono nawrót brodawek. Natomiast w przypadku pacjentów stosujących placebo, u których uprzednio brodawki całkowicie zanikły, odsetek ten wynosił 5,8% (4/69).

Profil bezpieczeństwa stosowania, patrz punkty 4.8 i 5.3.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Na podstawie spójnych danych, uzyskanych z badań dotyczących narażenia (podanie na skórę produktu Veregen o mocy 150 mg/g oraz spożycie napojów z zielonej herbaty), można się spodziewać, że ogólnoustrojowe narażenie na katechiny po podaniu produktu Veregen na skórę nie jest większe, niż ogólnoustrojowe narażenie występujące po doustnym spożyciu zielonej herbaty. Po podaniu na skórę produktu Veregen o mocy 150 mg/g w dawce 750 mg (zawierającego 72 mg epigalokatechiny galusanu (EGCG), głównej katechiny zawartej w produkcie Veregen), wartość C_{max} w osoczu mieściła się w zakresie 7 ng/ml dla EGCG, a największa zmierzona wartość wynosiła 7,34 ng/ml. Te dane były ograniczone tylko do pojedynczych pacjentów. W związku z powyższym, wydaje się, że ogólnoustrojowe narażenie na katechiny po podaniu produktu Veregen na skórę nie jest większe, niż narażenie wynikające ze spożycia napojów z zielonej herbaty, określone na podstawie światowego zużycia napojów z zielonej herbaty. Opisywane w literaturze wartości C_{max} EGCG po spożyciu doustnym napojów z zielonej herbaty są spójne i znacząco większe, niż wartości zmierzone wyrywkowo u pacjentów podczas badań dotyczących narażenia (na podstawie spożycia EGCG > 50 mg: 1 filiżanka herbaty zawiera około 50-200 mg EGCG).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie opracowano na podstawie stosowania wyciągu z liści zielonej herbaty lub produktu leczniczego o większej mocy Veregen 150 mg/g, maść. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo farmakologiczne, genotoksyczność i potencjalne działanie rakotwórcze, nie ujawniono żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka (dane dotyczące przetworu roślinnego). W standardowych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym podczas stosowania produktu leczniczego Veregen 150 mg/g nie zaobserwowano żadnych działań oprócz działań miejscowych. Wyniki mają całkowite zastosowanie w odniesieniu do produktu leczniczego o mniejszej mocy Veregen 100 mg/g.

Działania niepożądane po aplikacji na skórę były ograniczone do miejsca podania i obejmowały podrażnienie skóry, w tym rumień, obrzęk i reakcje zapalne. Nasilenie tych objawów miejscowych malało z czasem podczas dalszego leczenia. Bezpośrednie wprowadzenie produktu leczniczego Veregen 150 mg/g do pochwy, badane, jako potencjalna przypadkowa droga podania u ludzi, prowadziło do ciężkich, przejściowych miejscowych reakcji zapalnych. Badania na zwierzętach prowadzone dla produktu Veregen 150 mg/g, maść wskazały na potencjalne działanie uczulające skórę.

Nie obserwowano wpływu na płodność u samców szczurów po podaniu na skórę (i u samic szczurów po podaniu dopochwowym. Nie było wpływu na rozwój zarodka i płodu u szczurów po podaniu dopochwowym lub po podaniu podskórnym u królików. Po wstrzyknięciu podskórnym u królików wystąpiło toksyczne oddziaływanie produktu na matkę, w postaci wyraźnego, miejscowego podrażnienia skóry, z następującym zmniejszeniem masy ciała i zmniejszeniem spożycia pokarmu, co skutkowało odpowiednim wpływem na rozwój płodu (zmniejszone masy ciała płodów i opóźnione kostnienie). Nie znaleziono dowodów, potwierdzających działanie teratogenne. Po podaniu doustnym (brak dostępnych danych kinetycznych) zauważono specyficzny wpływ na mózg (wodogłowie, powiększenie lewej komory i (lub) poszerzenie splotu naczyńiówkowego) u pojedynczych płodów we wszystkich leczonych grupach obu gatunków, ale nie w grupach kontrolnych. Znaczenie kliniczne nie jest znane.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, którym podawano dopochwowo Veregen o mocy 150 mg/g, obserwowano działania niepożądane (toksyczne oddziaływanie na matkę, w tym porody martwego płodu).

Dane toksykokinetyczne, uzyskane z badań po podaniu dopochwowym i podskórnym wskazują, że obserwowany toksyczny wpływ na reprodukcję występował w przypadku stężeń ogólnoustrojowych znacznie większych, niż oczekiwane u pacjentów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała miękka (zawiera all-*rac*- α - tokoferol)
Wosk biały
Izopropylu mirystynian
Alkohol oleilowy
Glikolu propylenowego monopalmitynostearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

5 lat
Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 6 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała tuba aluminiowa z białą nakrętką HDPE i uszczelnionym otworem.
Jedna tuba zawiera 15 g lub 30 g maści.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ORNYX OÜ
Ida-Viru maakond
Jõhvi vald, Edise küla
Aiandi keskus 7, 41558
Estonia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 20559

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012-09-03
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2014-12-03

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**