

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Veregen pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de pommade contient 100 mg d'un extrait (sous forme d'extrait sec) raffiné de *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, folium (feuille de thé vert) (24-56:1), équivalant à : 55-72 mg d'(-)-épigallocatechine gallate.
Solvant de première extraction : eau

Excipients à effet notoire :

1 g de pommade contient :

50 mg de monopalmitostéarate de propylène glycol

350 mg de myristate d'isopropyle

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade

Pommade lisse brunâtre, exempte de particules granuleuses.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Veregen est indiqué pour le traitement cutané des verrues génitales et périanales externes (*condylomata acuminata*) chez les patients immunocompétents âgés d'au moins 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte

Jusqu'à 250 mg de Veregen pommade comme dose unique totale, ce qui équivaut à environ 0,5 cm de ruban de pommade à appliquer trois fois par jour sur toutes les verrues génitales et périanales externes (dose journalière totale de 750 mg).

Durée d'utilisation

Le traitement avec Veregen doit être poursuivi jusqu'à l'élimination complète de toutes les verrues mais ne doit cependant pas dépasser 16 semaines au total (durée maximale), même si de nouvelles verrues se développent durant la période de traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Veregen chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Le nombre de personnes âgées traitées avec Veregen pommade est insuffisant pour déterminer s'ils répondent de manière différente par rapport aux sujets plus jeunes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique sévère (p.ex. augmentation cliniquement significative des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine, augmentation de l'INR) ne doivent pas utiliser Veregen en raison du manque de données d'innocuité (voir rubriques 4.4 et 4.8)

Mode d'administration

Une petite quantité de Veregen doit être appliquée sur chaque verrue avec les doigts, en tamponnant le produit par petites touches pour assurer la couverture complète et en laissant une fine couche de pommade sur les verrues (max. 250 mg au total pour toutes les verrues / par dose unique).

Appliquer uniquement sur les zones atteintes ; il faut éviter toute application dans le vagin, l'urètre ou l'anus.

Ne pas appliquer sur les muqueuses.

Destiné à un usage cutané uniquement.

Si une dose est oubliée, le patient doit poursuivre le schéma normal de traitement.

Il est recommandé de se laver les mains avant et après l'application de Veregen. Il n'est pas nécessaire de rincer la pommade de la région traitée avant l'application suivante.

Veregen doit être rincé de la zone traitée avant un rapport sexuel.

Les femmes qui utilisent des tampons doivent introduire le tampon avant d'appliquer Veregen.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Éviter le contact avec les yeux, les narines, les lèvres et la bouche.

Veregen ne doit pas être appliqué sur des plaies ouvertes ni sur une peau éraflée ou enflammée.

Le traitement avec Veregen est déconseillé jusqu'à la cicatrisation complète de la peau après un traitement chirurgical ou médicamenteux antérieur.

Veregen n'a pas été évalué pour le traitement des verrues urétrales, intra-vaginales, cervicales, rectales ou intra-anales et ne doit pas être utilisé pour le traitement de ces affections.

Les femmes souffrant de verrues génitales dans la région vulvaire doivent utiliser la pommade avec prudence car le traitement de cette zone est plus souvent associé à des effets indésirables locaux sévères (voir rubrique 4.8). L'application accidentelle à l'intérieur du vagin doit être évitée. En cas d'application accidentelle dans le vagin, rincer immédiatement la pommade à l'eau chaude et avec un savon doux.

Les hommes non circoncis qui traitent des verrues situées sous le prépuce doivent rétracter le prépuce et nettoyer quotidiennement la région afin d'éviter un phimosis. Si des signes précoces de constriction se manifestent, (ex : ulcération, induration ou difficulté croissante à rétracter le prépuce), le traitement doit être arrêté.

De nouvelles verrues peuvent se développer durant le traitement.

Il convient d'utiliser des préservatifs jusqu'à la disparition complète de toutes les verrues car Veregen n'élimine pas le virus HPV ni n'empêche la transmission de la maladie.

Veregen peut fragiliser les préservatifs et les diaphragmes vaginaux. La pommade doit par conséquent être rincée de la zone traitée avant d'utiliser des préservatifs et d'avoir des rapports sexuels. Il convient d'envisager des méthodes supplémentaires de contraception.

Si le/la partenaire sexuel(le) est infecté(e), le traitement de celui-ci/celle-ci est conseillé pour prévenir une réinfection du/de la patient(e).

Ne pas exposer la zone traitée aux rayons du soleil ou au rayonnement UV car Veregen n'a pas été testé dans de telles conditions.

L'utilisation d'un pansement occlusif doit être évitée (voir rubrique 4.8).

Veregen tache les vêtements et la literie.

De légères réactions cutanées locales, telles qu'un érythème, un prurit, une irritation (principalement brûlure), une douleur et un œdème au niveau du site d'application, sont très fréquentes et ne doivent pas entraîner l'arrêt du traitement. Ces réactions doivent s'atténuer après les premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8).

Une interruption du traitement peut être indiquée en cas de réaction cutanée locale plus intense entraînant un inconfort inacceptable ou en cas de réaction cutanée de sévérité croissante ou associée à une réaction ganglionnaire. Le traitement avec Veregen peut être repris après diminution de la réaction cutanée. En cas de réaction locale vésiculaire, il faut conseiller au patient de consulter un médecin afin d'exclure une infection génitale herpétique.

L'efficacité et l'innocuité chez les patients sous médicaments immunomodulateurs n'ont pas été étudiées. Ces patients ne doivent pas utiliser Veregen Pommade.

L'innocuité et l'efficacité d'un traitement de plus de 16 semaines ou de multiples épisodes de traitement n'ont pas été étudiées.

Les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique sévère (p.ex. augmentation cliniquement significative des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine, augmentation de l'INR) ne doivent pas utiliser Veregen en raison du manque de données d'innocuité (voir rubrique 4.8)

Veregen contient du monopalmitostéarate de propylène glycol, lequel peut provoquer des irritations cutanées, et du myristate d'isopropyle, lequel peut provoquer une irritation et une sensibilisation de la peau.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation concomitante d'autres traitements locaux au niveau de la zone verruqueuse doit être évitée (même les traitements tels que des bains siège, le zinc ou la vitamine E en application locale, etc.).

La prise concomitante de préparations orales à base d'extrait de thé vert hautement dosé (compléments alimentaires) doit être évitée (voir rubrique 4.8).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou que peu de données relatives à l'utilisation de Veregen chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Veregen durant la grossesse même si l'on s'attend à ce que l'exposition systémique à l'épigallocatechine gallate soit faible après l'application dermique de Veregen.

Allaitement

On ne sait pas si Veregen ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité.

On ne s'attend pas à des effets sur le nouveau-né/nourrisson allaité vu que l'exposition systémique attendue à l'épigallocatechine gallate est faible après l'application dermique de Veregen.

Fécondité

Il n'existe aucune preuve indiquant un effet sur la fécondité chez le rat après une application respectivement dermique (chez le mâle) et vaginale (chez la femelle) (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, il est peu probable que Veregen ait un effet sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans le cadre des études cliniques pivot, 400 sujets ont été exposés à Veregen Pommade par voie cutanée. (De plus, 397 sujets ont été exposés à Veregen 15% Pommade). Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment rapportés étaient des réactions cutanées locales et au site d'application au niveau de la zone de traitement des verrues. Globalement, 83,5 % des patients ont manifesté des effets indésirables de ce type. On a observé le plus souvent un érythème, un prurit, une irritation (principalement brûlure), une douleur, un œdème, un ulcère, des indurations et des vésicules. Les réactions locales étaient d'intensité légère chez 24,8 % des patients, d'intensité modérée chez 32,0 % (hommes 36,3 %/femmes 27,1 %) ; des réactions sévères ont été rapportées chez 26,8 % des patients au moins une fois durant le traitement (hommes 20,8 %/femmes 33,5 %). Le pourcentage de sujets ayant présenté au moins une réaction locale sévère liée au médicament était de 26,3 % (87/331) pour les sujets souffrant de verrues génitales uniquement, de 23,1 % (6/26) pour les sujets souffrant de verrues anales et de 32,6 % (14/43) pour les sujets souffrant de verrues anales et génitales.

Les légères réactions cutanées locales sont liées au mode d'action du médicament et ne doivent pas entraîner l'arrêt du traitement.

Les femmes souffrant de verrues dans la vulve ont présenté une plus grande incidence de réactions cutanées locales et au site d'application.

Quatre femmes (1 %) ont interrompu une fois leur traitement en raison d'une douleur, anesthésie et dermatite au niveau du site d'application. Une femme (0,3 %) a arrêté son traitement avec Veregen Pommade en raison d'une sensation de brûlure, de douleur et de démangeaisons périnéales.

Un cas de vulvovaginite grave a été rapporté chez une femme sous traitement avec Veregen Pommade.

Un phimosis s'est manifesté chez 1,9 % (4/212) des hommes non circoncis.

Une hypersensibilité a été observée chez 5/209 sujets (2,4 %) dans le cadre d'une étude de sensibilisation dermique. En cas d'hypersensibilité à Veregen, le traitement doit être arrêté.

Tableau 1 : Les effets indésirables (rapportés avant et après la commercialisation) qui étaient à tout le moins possiblement liés au traitement avec Veregen sont énumérés par système organe - classe. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions locales au site d'application, telles qu'érythème, prurit, irritation/brûlure, douleur, ulcère, œdème, induration et vésicules	Réactions locales au site d'application, telles qu'exfoliation, suintement, saignement et tuméfaction	Réactions locales au site d'application, telles que décoloration, inconfort, sécheresse, érosion, crevasse, hyperesthésie, anesthésie, cicatrice, nodule, dermatite, hypersensibilité, nécrose locale, papules et eczéma
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Lymphadénite/lymphadénopathie inguinale	
Infections et infestations	-	-	Infection au site d'application, pustules au site d'application, infection génitale herpétique, pyodermite, infection staphylococcique, urétrite, candidose vaginale, vulvovaginite
Affections rénales et urinaires	-	-	Dysurie, impériosité mictionnelle, pollakiurie
Affection du système reproducteur et des seins	-	Phimosi	Balanite, dyspareunie
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	-	-	Rash et rash papuleux

Effets indésirables observés avec le dosage plus élevé (Veregen 15% Pommade) uniquement.

Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) :

Pyodermite, vulvite, sténose du méat urétral et pertes vaginales.

Les effets indésirables se manifestent avec une incidence plus élevée en conditions occlusives (voir rubrique 4.4).

Évolution dans le temps des réactions locales

La sévérité moyenne maximale des réactions locales a été observée au cours des premières semaines de traitement.

Effet de classe

Les données de la littérature décrivent des cas d'hépatotoxicité suite à la prise orale de doses élevées d'extraits de thé vert. Les études cliniques, les données de pharmacovigilance et les études non cliniques portant sur Veregen n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fonction hépatique. Néanmoins, afin d'améliorer la base de données sur l'innocuité de Veregen, tout signe de dysfonctionnement hépatique durant le traitement avec Veregen doit être rapporté au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas d'ingestion accidentelle, un traitement symptomatique est indiqué. Il n'existe pas d'antidote spécifique à Veregen. On ne dispose d'aucune expérience quant à une ingestion orale du produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents chimiothérapeutiques à usage topique, antiviraux

Code ATC : D06BB12

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action de l'extrait de feuilles de thé vert n'est pas connu. Comme l'ont montré les études non cliniques, l'extrait de feuilles de thé vert agit par inhibition de la croissance des kératinocytes activés et par des effets antioxydants au niveau du site d'application. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

Efficacité clinique et innocuité

Les résultats issus de deux études indépendantes d'efficacité et d'innocuité pivot de phase 3 menées chez des patients immunocompétents âgés d'au moins 18 ans ont montré que le traitement avec Veregen 3 fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 16 semaines était significativement plus efficace qu'un placebo du point de vue de l'élimination visuelle complète de toutes les verrues génitales et périanales externes (c.-à-d. verrues préexistant avant le traitement et verrues apparues au cours du traitement).

Pour les deux études, la surface verruqueuse initiale médiane était de 48,5 mm² (intervalle de 12 à 585 mm²) et le nombre initial médian de verrues était de 6 (intervalle de 2 à 30).

La posologie moyenne utilisée était de 456,1 mg/jour (intervalle compris entre 23,8 et 1283 mg/jour).

Parmi 401 patients traités avec Veregen Pommade, la fréquence d'élimination complète de toutes les verrues était de 52,4% pour les deux sexes contre 35,3% chez les 207 patients traités par placebo (odds ratio : 2,0 [intervalle de confiance à 95% : 1,4 à 2,9] ; p<0,001). (analyse ITT ; Dernière observation reportée, valeurs manquantes des patients catégorisées comme « élimination non complète »)

Chez les femmes, la fréquence d'élimination complète de toutes les verrues était de 60,8% contre 43,8% chez les femmes traitées par placebo (p=0,001).

Pour les hommes, la fréquence d'élimination complète de toutes les verrues était de 44,8% contre 28,8% chez les hommes traités par placebo (p=0,005).

Pour les patients traités avec Veregen qui ont achevé les études, la fréquence d'élimination de toutes les verrues était de 60,7% [210/346] (les deux sexes) contre 44,2% [73/165] chez les patients traités par placebo.

Pour les patients traités avec Veregen, la durée médiane nécessaire à l'obtention d'une élimination complète de toutes les verrues était de 16 semaines. L'incidence de récurrence visuelle des verrues après traitement, au cours d'une période de suivi de 3 mois chez les patients qui présentaient une élimination complète, était de 6,5% (13/201) pour les patients traités avec Veregen et de 5,8% (4/69) pour les patients traités par placebo.

Pour le profil d'innocuité, voir rubriques 4.8 et 5.3.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sur base de données homogènes obtenues dans le cadre d'études sur l'exposition (application topique de Veregen 15% et boisson au thé vert), on peut s'attendre à ce que l'exposition systémique des catéchines suite à l'application dermique de Veregen ne dépasse pas l'exposition systémique provenant de la consommation de thé vert par voie orale. Après l'application dermique de 750 mg de Veregen 15% (contenant 72 mg d'épigallocatechine gallate (ECGg), la principale catéchine de Veregen), la C_{max} se situe aux alentours de 7 ng/ml d'ECGg dans le plasma, avec une valeur maximale mesurée de 7,34 ng/ml. Cette observation se limitait uniquement à des patients isolés. Par conséquent, il semble n'y avoir aucune indication d'une exposition systémique systématique des catéchines, après application topique de Veregen, qui dépasserait l'exposition systémique provenant de la consommation de thé vert par voie orale telle qu'établie en tant que boisson mondialement consommée. Les C_{max} rapportées pour l'ECGg dans la littérature suite à l'administration orale de boissons au thé vert sont toutes constamment bien supérieures aux concentrations sporadiques mesurées chez les patients dans le cadre des études sur l'exposition (basé sur une prise d'ECGg >50 mg : 1 tasse de thé d'environ 50-200 mg d'ECGg)

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité préclinique ont été obtenues avec l'extrait de feuilles de thé vert ou le dosage plus élevé, à savoir Veregen 15% Pommade. Aucun danger particulier pour l'homme n'a été mis en évidence du point de vue de la pharmacologie d'innocuité, de la génotoxicité et du potentiel carcinogène (préparation à base de plantes). Dans le cadre d'études conventionnelles de toxicité à doses répétées, aucun effet mis à part les effets locaux n'a été observé lors de l'utilisation de Veregen 15% Pommade. Ces résultats sont entièrement applicables au dosage plus faible de Veregen Pommade.

Les effets indésirables survenant après l'application dermique étaient limités au site d'application et consistaient en une irritation dermique, y compris érythème, œdème et réactions inflammatoires. La sévérité de ces signes locaux a diminué avec le temps sous traitement continu. L'application directe de Veregen 15% Pommade dans le vagin, testée comme voie d'administration accidentelle possible chez l'être humain, a induit des réponses inflammatoires locales transitoires sévères. Des études menées chez l'animal avec Veregen 15% Pommade ont révélé une possibilité de sensibilisation cutanée.

On n'a pas détecté d'effets sur la fertilité chez les rats mâles après une application dermique, ni chez les rats femelles après une application vaginale. Aucune influence sur le développement embryo-fœtal n'a été observée après une application vaginale chez le rat. Après une administration sous-cutanée chez le lapin, une toxicité maternelle a été observée, caractérisée par une irritation locale importante, suivie par une perte de poids corporelle et une diminution de la consommation alimentaire, menant à un effet comparable sur le développement fœtal (poids fœtal diminué et ossification retardée). Aucune preuve de tératogénicité n'a été observée.

Après une administration orale (pas de données cinétiques disponibles), des anomalies céphaliques spécifiques (hydrocéphalie, ventricule gauche élargi et / ou dilatation du plexus choroïde) ont été observées chez certains fœtus de l'ensemble des groupes traités de ces deux espèces, mais pas chez les groupes témoins. La pertinence clinique reste inconnue.

Dans le cadre d'une étude sur le développement pré- et post-natal chez le rat utilisant une administration vaginale de Veregen 15%, des effets indésirables (toxicité maternelle, y compris mortalités) ont été observés.

Sur base des données toxicocinétiques disponibles pour les études d'administration par voie vaginale ou sous-cutanée, les effets sur la toxicité de reproduction se produisent à des concentrations systémiques nettement plus élevées par rapport aux effets attendus chez des patients.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Paraffine blanche molle (contient du all-*rac*- α -tocophérol),
cire d'abeille blanche,
myristate d'isopropyle,
alcool oléylique,
monopalmitostéarate de propylène glycol.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Conservation

5 ans

Après première ouverture, utiliser dans les 6 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium blanc avec bouchon en HDPE blanc et ouverture operculée.
Un tube contient 15 g ou 30 g de pommade.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique

Will-Pharma, rue du Manil 80, B-1301-Wavre

Luxembourg

Will-Pharma Luxembourg, rue du Merschgrund 54, L-8373 Hobscheid

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique

BE424383

Luxembourg

2012100180

- 0673271 : tube 15g

- 0673285 : tube 30 g

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/07/2012

Date de renouvellement de l'autorisation : 20/10/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 01/2025.