

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veregen® 10 % Salbe

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Salbe enthält  
100 mg Extrakt (gereinigter Trockenextrakt) aus *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze, Blätter (Grünteeblätter) (45–56 : 1), entsprechend 55–72 mg (-)-Epigallocatechingallat  
Erstes Extraktionsmittel: Wasser

Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 g Salbe enthält:  
50 mg Propylenglycolmonopalmitostearat  
350 mg Isopropylmyristat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Salbe  
Bräunliche, glatte Salbe, frei von grobkörnigen Partikeln.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiet

Veregen 10 % ist für die dermale Behandlung von äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (*Condylomata acuminata*) bei immunkompetenten Patienten, die über 18 Jahre alt sind, bestimmt.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung bei Erwachsenen

Dreimal täglich werden bis zu 250 mg Veregen Salbe, entsprechend ca. 0,5 cm Salbenstrang (max. Einzeldosis) auf alle äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich aufgetragen.

#### Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Veregen soll so lange fortgesetzt werden, bis alle Feigwarzen abgeheilt sind, insgesamt jedoch nicht länger als 16 Wochen (max. Anwendungsdauer), selbst wenn während der Behandlung neue Feigwarzen entstehen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Veregen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

#### Geriatrische Patienten

Die Zahl der bisher behandelten geriatrischen Patienten ist nicht ausreichend um festzustellen, ob diese anders als jüngere Patienten auf die Behandlung ansprechen.

#### Art der Anwendung

Eine kleine Menge Veregen wird mit dem Finger auf jede Feigwarze aufgetupft, so dass jede Feigwarze vollständig bedeckt ist und eine dünne Schicht der Salbe auf der Warze verbleibt (insgesamt max. 250 mg).

Nur auf die betroffenen Hautbereiche auftragen, eine Applikation in Vagina, Urethra oder Anus muss vermieden werden.

Nicht auf Schleimhäute auftragen.

Nur zur Anwendung auf Haut vorgesehen.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, soll die Behandlung in der vorgeschriebenen Dosierung fortgesetzt werden.

Es wird empfohlen, vor und nach dem Auftragen von Veregen die Hände zu waschen. Es ist nicht erforderlich, die Salbe vor der nächsten Behandlung von den behandelten Hautbereichen abzuwaschen.  
Vor sexuellem Kontakt sollte Veregen von den behandelten Hautbereichen abgewaschen werden.

Frauen, die Tampons benutzen, sollten diese vor Auftragen der Salbe einführen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontakt mit Augen, Nasenschleimhaut, Lippen und Mund vermeiden.

Veregen darf nicht in offene Wunden, auf verletzte oder entzündete Haut aufgebracht werden.

Nach vorheriger chirurgischer oder medikamentöser Behandlung sollte die Therapie mit Veregen erst begonnen werden, wenn die Haut vollständig abgeheilt ist.

Veregen wurde nicht in der Behandlung urethraler, intravaginaler, zervikaler, rektaler oder intraanaler Warzen untersucht und darf zur Behandlung dieser Erkrankungen nicht eingesetzt werden.

Frauen mit Feigwarzen im Vulva-Bereich sollten die Salbe mit besonderer Vorsicht anwenden, da schwere Hautreaktionen in diesem Bereich häufiger vorkommen (siehe Abschnitt 4.8). Eine versehentliche Applikation in die Vagina muss vermieden werden. Im Falle einer versehentlichen Applikation, sollte die Salbe umgehend mit warmem Wasser abgewaschen werden.

Unbeschnittene Männer, die Feigwarzen unter der Vorhaut behandeln, sollen die Vorhaut zurückziehen und den Bereich täglich waschen, um Phimosen zu vermeiden. Treten Zeichen einer Striktur auf (z.B. Geschwür, Verhärtung oder zunehmende Schwierigkeiten beim Zurückziehen der Vorhaut), muss die Behandlung abgebrochen werden.

Während der Behandlung können sich neue Feigwarzen bilden.

Bis zur vollständigen Abheilung aller Feigwarzen sollten Kondome benutzt werden, da Veregen das HP-Virus nicht eliminiert und eine Übertragung der Erkrankung nicht verhindert.

Veregen kann die Reißfestigkeit von Kondomen und Scheidenpessaren beeinträchtigen. Deshalb sollte die Salbe vor dem Anlegen eines Kondoms und dem Geschlechtsverkehr von den behandelten Hautbereichen abgewaschen werden. Zusätzliche Verhütungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden.

Im Falle einer Infektion des Sexualpartners ist eine Mitbehandlung empfehlenswert, um einer Reinfektion des Patienten vorzubeugen.

Die behandelten Hautbereiche sollten keiner Sonneneinwirkung oder UV-Bestrahlung ausgesetzt werden, da Veregen unter Sonneneinwirkung nicht geprüft wurde.

Während der Behandlung keinen Okklusiv-Verband verwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Veregen verfärbt Kleidung und Bettwäsche.

Leichte lokale Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus, Hautreizung (meist Brennen), Schmerz und Ödem an der Applikationsstelle sind sehr häufig und sollten nicht zur Unterbrechung der Behandlung führen. Sie sollten sich in den ersten Wochen der Behandlung bessern (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Unterbrechung der Behandlung ist angezeigt, wenn intensivere lokale Hautreaktionen nicht tolerierbare Beschwerden verursachen, sich verschlimmern oder mit einer Lymphknotenschwellung assoziiert sind. Die Behandlung mit Veregen kann fortgesetzt werden, sobald die Hautreaktionen abgeklungen sind.  
Bei lokalen Hautreaktionen mit Bläschenbildung, sollte der Patient zum Ausschluss einer genitalen Herpes Infektion einen Arzt konsultieren.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten, die unter immunsuppressiver Therapie stehen, wurde nicht untersucht. Diese Patienten sollten Veregen daher nicht anwenden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit über eine Behandlungszeit von 16 Wochen hinaus oder für mehrere Behandlungszyklen wurde nicht untersucht.

Patienten mit einer Hepatitis B/C Infektion oder einer anderen bestehenden Lebererkrankung (erhöhte Leber-Enzym-Werte) sollten Veregen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit nicht anwenden.

Veregen enthält Propylenglycolmonopalmitostearat, das Hautreizungen hervorrufen und Isopropylmyristat, das Hautreizung und Sensibilisierung hervorrufen kann.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Im Bereich der Feigwarzen sollte keine andere topische Behandlung gleichzeitig angewendet werden (dies gilt auch für Sitzbäder, topische Zink- oder Vitamin E Präparate etc.).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Veregen bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Veregen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel benutzen, wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Veregen oder die Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Veregen verzichtet werden soll/die Behandlung mit Veregen zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Fertilität**

Es wurden keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Fertilität nach dermalen (männliche Tiere) beziehungsweise vaginaler (weibliche Tiere) Applikation bei Ratten gefunden (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass Veregen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben wird.

**4.8 Nebenwirkungen**

In pivotalen, klinischen Studien wurden 400 Patienten dermal mit Veregen 10 % Salbe behandelt (zusätzlich wurden 397 Patienten mit Veregen 15 % Salbe behandelt). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren lokale Hautreaktionen und Beschwerden am Applikationsort. Insgesamt traten bei 83,5 % der Patienten solche Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten beobachteten waren Erythem, Pruritus, Hautreizung (meist Brennen), Schmerz, Ödem, Ulzeration, Verhärtung und Bläschenbildung. Leichte Hautreaktionen traten bei 24,8 %, mittelschwere bei 32,0 % auf (Männer 36,3 %/Frauen 27,1 %). Schwerwiegende Hautreaktionen traten bei 26,8 % der Patienten mindestens einmal unter der Behandlung auf (Männer 20,8 %/Frauen 33,5 %). Von diesen Patienten mit mindestens einer schweren Hautreaktion im Zusammenhang

mit der Behandlung hatten 26,3 % (87/331) ausschließlich Genitalwarzen, 23,1 % (6/26) hatten perianale Warzen und 32,6 % (14/43) hatten Perianal- und Genitalwarzen.

Leichte lokale Hautreaktionen hängen mit dem Wirkmechanismus zusammen und sollten nicht zur Unterbrechung der Behandlung führen.

Frauen mit Feigwarzen im Vulva-Bereich hatten eine höhere Inzidenz für lokale Hautreaktionen und Beschwerden am Applikationsort.

Vier Frauen (1 %) unterbrachen die Behandlung je einmal wegen Schmerzen, Taubheitsgefühl und Dermatitis am Applikationsort. Eine Frau (0,3 %) brach die Behandlung mit Veregen 10 % Salbe wegen Brennen im Dammbereich, Schmerz und Juckreiz ab.

Bei einer Frau trat unter der Behandlung mit Veregen 10 % Salbe eine schwere Vulvovaginitis auf.

Bei 1,9 % (4/212) der unbeschnittenen Männer trat eine Phimose auf.

In einer Haut-Sensibilisierungsstudie wurden bei 2,4 % (5/209) der Probanden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Veregen 10 % sollte die Behandlung abgebrochen werden.

**Tabelle 1:** Die Tabelle unten enthält eine Auflistung der Nebenwirkungen nach Systemorganklassen, die zumindest möglicherweise mit der Applikation von Veregen 10 % in Zusammenhang stehen. Die Berichte von Nebenwirkungen stammen sowohl von vor als auch nach der Markteinführung. Die Häufigkeiten mit der Nebenwirkungen auftreten werden definiert als sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10) und gelegentlich (≥1/1 000, <1/100).

Nebenwirkungen, die nur mit der höher dosierten Veregen 15 % Salbe auftraten.

**Gelegentlich** (≥1/1 000, <1/100): Pyodermie, Vulvitis, Meatusstenose und vaginaler Ausfluss.

Unter okklusiven Bedingungen treten Nebenwirkungen häufiger auf (siehe Abschnitt 4.4).

Zeitlicher Verlauf der lokalen Hautreaktionen

Der höchste durchschnittliche Schweregrad der Hautreaktionen trat in den ersten Behandlungswochen auf.

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Im Falle einer versehentlichen oralen Aufnahme ist eine symptomatische Behandlung angezeigt. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Veregen. Es gibt keine Erfahrung mit der oralen Aufnahme von Veregen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: topische Chemotherapeutika, antivirale Mittel

ATC-Code: D06BB12

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Aktivität

Der Wirkmechanismus des Extraktes aus Grünteublättern ist nicht bekannt. Präklinische Studien zeigen eine Wachstumshemmung aktivierter Keratinozyten sowie antioxidative Effekte am Applikationsort. Die klinische Relevanz dieser Effekte ist nicht bekannt.

Ergebnisse aus klinischen Studien

Die Ergebnisse zweier unabhängiger pivotaler Phase 3-Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei immunkompetenten Patienten im Alter von 18 Jahren und älter zeigen, dass die dreimal tägliche Behandlung mit Veregen 10 % über bis zu 16 Wochen signifikant wirksamer war als die Behandlung mit Placebo in Bezug auf die vollständige sichtbare Abheilung aller äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (d. h. Warzen, die vor der Behandlung existierten und Warzen, die während der Behandlung aufgetreten sind).

	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Lokale Reaktionen am Applikationsort wie: Erythem, Pruritus, Hautreizung/Brennen, Schmerz, Ulzeration, Ödem, Verhärtung und Bläschenbildung	Lokale Reaktionen am Applikationsort wie: Hautabschilferung, Sekretion, Blutung und Schwellung	Lokale Reaktionen am Applikationsort wie: Verfärbung, unangenehmes Gefühl, Hauttrockenheit, Hauterosionen, Fissuren, Hyperästhesie, Taubheitsgefühl, Narbenbildung, Knötchenbildung, Dermatitis, Überempfindlichkeit, lokale Nekrose, Papeln und Ekzem
<b>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</b>	–	Inguinale Lymphadenitis/Lymphadenopathie	–
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	–	–	Infektion am Applikationsort, Pusteln, Herpes genitalis Infektion, Infektion mit Staphylokokken, Urethritis, vaginale Candidiasis, Vulvovaginitis
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	–	–	Dysurie, Harndrang, Pollakisurie
<b>Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	–	Phimose	Balanitis, Dyspareunie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	–	–	Hautausschlag und papulöser Hautausschlag

In beiden Studien zusammen betrug die mittlere Warzenfläche 48,5 mm<sup>2</sup> (zwischen 12 und 585 mm<sup>2</sup>), und die mittlere Zahl der Warzen zu Beginn der Therapie lag bei 6 (zwischen 2 und 30).

Die applizierte mittlere Dosis war 456,1 mg/Tag (zwischen 23,8 und 1.283 mg/Tag).

Von den 401 mit Veregen 10 % Salbe behandelten Patienten erreichten 52,4 % eine vollständige Abheilung aller Warzen (für beide Geschlechter zusammen) gegenüber 35,3 % der 207 mit Placebo behandelten Patienten (odds ratio: 2,0 [95 % CI: 1,4 bis 2,9]; p < 0,001). (ITT-Analyse; fehlende Beobachtungen gingen mittels der zuletzt erhobenen Beobachtung (last observation carried forward) als „keine vollständige Abheilung“ in die Auswertung ein).

Bei weiblichen Patienten betrug die vollständige Abheilungsrate aller Warzen 60,8 % gegenüber 43,8 % der mit Placebo behandelten Frauen (p = 0,001).

Für männliche Patienten betrug die komplette Abheilungsrate aller Warzen 44,8 % im Vergleich zu 28,8 % der mit Placebo behandelten Männer (p = 0,005).

Von den mit Veregen behandelten Patienten, die die Studie abgeschlossen hatten, erreichten 60,7 % (210/346) eine vollständige Abheilung aller Warzen (für beide Geschlechter). Im Vergleich erreichten 44,2 % (73/165) der mit Placebo behandelten Patienten eine vollständige Abheilung.

Bei den mit Veregen 10 % Behandelten dauerte es im Mittel 16 Wochen bis zur vollständigen Abheilung. Bei den Patienten, deren Warzen komplett abgeheilt waren, traten während einer 3-monatigen Nachbeobachtungszeit bei 6,5 % (13/201) der mit Veregen 10 % behandelten Patienten und bei 5,8 % (4/69) der mit Placebo behandelten Patienten erneut sichtbare Warzen auf.

Für das Sicherheitsprofil siehe Abschnitte 4.8 und 5.3.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von lokal verabreichtem Extrakt aus Grünteelblättern ist derzeit nicht ausreichend untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Sicherheitsdaten wurden mit dem Extrakt aus Grünteelblättern oder mit der höher dosierten Veregen 15 % Salbe gewonnen. Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und Kanzerogenität (mit dem Pflanzenextrakt) ließen keine speziellen Risiken für den Menschen erkennen. In konventionellen Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe wurden keine Effekte außer den lokalen Effekten nach Anwendung von Veregen 15 % Salbe beobachtet. Diese Ergebnisse gelten gleichermaßen für die niedriger dosierte Veregen 10 % Salbe.

Nebenwirkungen nach dermalen Applikation blieben lokal auf den Applikationsort begrenzt und umfassten Hautreizungen einschließlich Erythem, Ödem und Entzündungsreaktionen. Der Schweregrad dieser Nebenwirkungen nahm mit fortgesetzter Behandlungsdauer ab. Eine direkte intravaginale Applikation von Veregen 15 % Salbe, die als potentielle Falschanwendung bei Frauen getestet wurde, führte zu schweren reversiblen lokalen Entzündungsreaktionen.

In entsprechenden Tierversuchen zeigte sich ein Potential zur Hautsensibilisierung.

Nach dermalen und intravaginaler Anwendung an Ratten zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität. Nach intravaginaler Applikation bei Ratten beziehungsweise subkutaner Injektion bei Kaninchen kam es zu keiner Beeinflussung der embryofetalen Entwicklung. In allen Gruppen konnten bei einzelnen Föten beider Spezies nach oraler Gabe Effekte auf das Ventrikelsystem des Gehirns beobachtet werden. Aufgrund der normalerweise dermalen Applikation ist die klinische Relevanz dieser Beobachtung unbekannt.

Ein reduziertes Körpergewicht wurde auch bei Rattenföten beobachtet, deren Muttertiere keine Anzeichen von Maternotoxizität aufwiesen. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten, bei denen intravaginal Veregen 15 % angewandt wurde, konnten Nebenwirkungen (Maternotoxizität einschließlich Totgeburten) beobachtet werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weißes Vaseline (enthält dl- $\alpha$  Tocopherol)  
gebleichtes Wachs  
Isopropylmyristat  
Oleylalkohol  
Propylenglycolmonopalmitostearat (Ph.Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen topischen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre  
Haltbarkeit nach Öffnen der Tube: 6 Wochen

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blau-weiße Aluminiumtube mit weißem HDPE Verschluss mit versiegelter Öffnung. Eine Tube enthält 15 g oder 30 g Salbe.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

MediGene AG  
Lochhamer Strasse 11  
D-82152 Planegg/Martinsried

Mitvertrieb in Deutschland:  
Abbott Arzneimittel GmbH  
Freundallee 9A  
30173 Hannover

Vertrieb in Österreich:  
Abbott Ges.m.b.H  
Perfektastrasse 84A  
1230 Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr. (Deutschland): 73486.00.00  
Z.Nr. (Österreich): 1-29000

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung (Deutschland):  
31.08.2009

Datum der Erteilung der Zulassung (Österreich):  
17.02.2010

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Rezept- und apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin