

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Anzupgo 20 mg/g крем

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки грам крем съдържа 20 mg делгоцитиниб (delgocitinib).

Помощни вещества с известно действие

Всеки грам крем съдържа 10 mg бензилов алкохол (E 1519), 0,2 mg бутилхидроксианизол (E 320) и 72 mg цетостеарилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем

Бял до светлокафяв крем

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Anzupgo е показан за лечение на умерена до тежка форма на хронична екзема на ръцете (ХЕР) при възрастни, при които кортикостероидите за локално приложение са недостатъчни или неподходящи (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Anzupgo трябва да се започне и да се наблюдава от лекари с опит в диагностиката и лечението на хронична екзема на ръцете.

Дозировка

Тънък слой Anzupgo трябва да се прилага два пъти дневно върху засегнатата кожа на ръцете и китките, докато кожата стане чиста или почти чиста (вж. точка 5.1). Препоръчва се кремът да се прилага на редовни интервали, приблизително през 12 часа.

В случай на повторна поява на признаци и симптоми на ХЕР (обостряния) трябва да се започне отново прилагането на лечението два пъти дневно на засегнатите области според необходимостта.

Лечението трябва да се прекрати, ако не се наблюдава подобрение след 12 седмици непрекъснато лечение.

Пропуснатa доза

Ако се пропусне приложение, кремът трябва да се приложи възможно най-скоро. След това приложението трябва да се възобнови в редовното планирано време.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания с Anzipurgo при пациенти с тежко чернодробно или бъбречно увреждане. Въпреки това не се препоръчва корекция на дозата поради минималната системна експозиция на локално приложен делгоцитиниб (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Anzipurgo при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Anzipurgo е само за прилагане върху кожата. Тънък слой Anzipurgo трябва да се нанася върху чиста и суха кожа в засегнатата област на ръцете и китките. Пациентите трябва да избягват прилагането на други продукти за локално приложение непосредствено преди и след прилагането на Anzipurgo (вж. точка 4.5). Едновременното приложение с емолиенти в рамките на 2 часа преди и след прилагането на делгоцитиниб не е проучено.

Ако друго лице прилага крема на пациента, той/тя трябва да мие ръцете си след приложение.

Трябва да се избягва контакт с очите, устата или други лигавици. При контакт с лигавиците промийте щателно с вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Немеланомен рак на кожата

Съобщава се за немеланомен рак на кожата (НМРК), предимно базалноклетъчен карцином, при пациенти, лекувани с локални JAK инхибитори. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи на мястото на приложение при всички пациенти, особено при пациентите с рискови фактори за рак на кожата.

Помощни вещества с известно действие

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа 10 mg бензилов алкохол (E 1519) във всеки грам крем. Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции или леко локално дразнене.

Бутилхидроксианизол

Бутилхидроксианизол (E 320) може да предизвика локални кожни реакции (напр. контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

Цетостеарилов алкохол

Цетостеариловият алкохол може да предизвика локални кожни реакции (напр. контактен дерматит).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за взаимодействията с локално или системно прилаган делгоцитиниб (вж. точка 5.2 за *in vitro* проучванията за взаимодействията). С оглед на ограничения метаболизъм на делгоцитиниб, прилагането върху ограничена площ от телесната повърхност (ръцете и китките) и минималната системна експозиция на локално приложен делгоцитиниб съществува малък потенциал за взаимодействие със системни лечения.

Делгоцитиниб не е оценен в комбинация с други лекарствени продукти за локално приложение и не се препоръчва едновременно прилагане в същите участъци на кожата.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на делгоцитиниб при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Anzupgo по време на бременност.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на делгоцитиниб на жени, които кърмят, е незначителна (вж. точка 5.3).

Anzupgo може да се използва по време на кърмене.

Когато Anzupgo се използва по време на кърмене, трябва да се обръща особено внимание за избягване на пряк контакт с мамилата или околната област след прилагане на крема върху ръцете и/или китките.

Като предпазна мярка трябва да се обръща особено внимание да се избягва пряк контакт с кожата, когато се полагат грижи за кърмаче непосредствено след прилагане на Anzupgo върху ръцете и/или китките.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на делгоцитиниб върху фертилитета.

Въз основа на находките при женски плъхове пероралното приложение на делгоцитиниб води до намален фертилитет при експозиции, считани за достатъчно превишаващи експозицията при хора (вж. точка 5.3).

Проучванията при животни не показват ефекти по отношение на фертилитета при мъже.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Anzupgo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции са реакции на мястото на прилагане (1,0%).

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 са изброени нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания. Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас по MedDRA и по честота с използване на следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Чести	Реакции на мястото на прилагане*

*Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на прилагане

В сборното проучване на три контролирани с носител клинични изпитвания до 16 седмици са съобщени 9 реакции на мястото на прилагане (включително болка на мястото на прилагане, парестезия на мястото на прилагане, пруритус на мястото на прилагане и еритем на мястото на прилагане) при 1,0% от пациентите, лекувани с делгоцитиниб крем. 8 реакции на мястото на прилагане са леки по тежест и 1 е умерена. 7 от 9 са възникнали в рамките на първата седмица от лечението. Никоя от реакциите на мястото на прилагане не е довела до прекъсване на лечението и медианата на времето до отзвучаване е 3 дни.

Честотата на реакциите на мястото на прилагане в дългосрочното продължение на проучването (0,56 събития на 100 пациентогодини наблюдение) е по-ниска, отколкото в 16-седмичните клинични проучвания, контролирани с носител (4,11 събития на 100 пациентогодини наблюдение).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не се очакват системни признаци на предозиране след локално приложение на Anzupgo поради минималната системна абсорбция на делгоцитиниб. Ако бъде приложен твърде много крем, излишното количество може да бъде избърсано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други дерматологични препарати, средства за дерматит, с изключение на кортикостероиди, АТС код: D11AH11

Механизъм на действие

Делгоцитиниб е общ инхибитор на Янус киназата (JAK), който е насочен към активността на всичките четири члена на фамилията JAK ензими, състояща се от JAK1, JAK2, JAK3 и тирозин киназа 2 (TYK2) по начин, зависим от концентрацията.

В човешки клетки инхибирането на JAK-STAT пътя от делгоцитиниб отслабва сигналите на няколко провъзпалителни цитокина (включително интерлевкин (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) и интерферон (IFN)- α), като регулира низходящо имунните и възпалителните отговори в клетките, свързани с патологията на ХЕР.

Фармакодинамични ефекти

В задълбочено проучване за QT интервала при здрави доброволци няма индикация за ефект на удължаване на QTc интервала при перорално приложение на делгоцитиниб в единични дози до 12 mg (приблизително 200 пъти експозицията при хора след локално приложение, на базата на C_{max}). Поради това не се очаква Anzurgo да повлияе сърдечната реполяризация в условията на клинична употреба.

Проучвания за безопасност по отношение на кожата

Клиничните проучвания при здрави участници показват, че делгоцитиниб крем не предизвиква фототоксични или фотоалергични кожни реакции.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на делгоцитиниб крем са оценени в две основни, рандомизирани, двойнослепи, контролирани с носител проучвания със сходен дизайн (DELTA 1 и DELTA 2). ХЕР е определена като екзема на ръцете, персистираща повече от 3 месеца или появяваща се отново два или три пъти в рамките на последните 12 месеца. Проучванията включват 960 пациенти на възраст 18 и повече години с умерена до тежка ХЕР, определена от Глобална оценка на изследователя за хронична екзема на ръцете (Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema, IGA-CHE) скор 3 или 4 (умерена или тежка) (вж. таблица 2) и изисква скор за сърбеж според Дневник за симптоми на екзема на ръцете (Hand Eczema Symptom Diary, HESD) ≥ 4 точки на изходно ниво. Отговарящите на критериите пациенти са имали недостатъчен предишен отговор към локални кортикостероиди или са такива, при които локалните кортикостероиди не са препоръчителни (напр. поради важни нежелани реакции или рискове относно безопасността).

Таблица 2: Глобална оценка на изследователя за хронична екзема на ръцете (Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema, IGA-CHE)

Тежест по IGA-CHE	Резултат по IGA-CHE	Признак и интензивност
Чисто	0	Без признаци на еритем, лющене, хиперкератоза/лихенификация, везикуляция, оток или фисури
Почти чисто	1	Едва забележим еритем Без признаци на лющене, хиперкератоза/лихенификация, везикуляция, оток или фисури
Леко	2	Поне едно от: • Леко, но ясно изразен еритем (розов) • Леко, но определимо лющене (предимно фини люспи) • Лека, но определима хиперкератоза/лихенификация и поне едно от: • Разпръснати везикули, без ерозия • Оток, едва доловим при палпация • Повърхностни фисури
Умерено	3	Поне едно от: • Ясно забележим еритем (матовочервен) • Ясно забележимо лющене (едри люспи) • Ясно забележима хиперкератоза/лихенификация и поне едно от: • Сгрупирани везикули, без видими ерозии • Определим оток • Определими фисури
Тежко	4	Поне едно от: • Изразен еритем (наситено или яркочервен) • Изразено лющене с дебели люспи • Изразена хиперкератоза/лихенификация и поне едно от: • Множество сгрупирани везикули с ерозии • Изразен оток • Една или повече дълбоки фисури

В DELTA 1 и DELTA 2 пациентите прилагат делгоцитиниб 20 mg/g крем или носител ежедневно върху засегнатите области на ръцете и китките за 16 седмици. Всички пациенти, които са завършили двете основни проучвания, са допустими за включване в дългосрочното продължение на проучването DELTA 3.

Крайни точки

В DELTA 1 и DELTA 2 първичната крайна точка е делът на пациентите, които постигат IGA-CHE успех на лечението (IGA-CHE TS), определено като IGA-CHE скор 0 (чисто) или 1 (почти чисто: само едва забележима еритема) с най-малко 2 стъпки подобрение от изходното ниво до седмица 16. IGA-CHE инструментът оценява тежестта на глобалното заболяване на участника и е базиран на 5-точкова скала от 0 (чисто) до 4 (тежко).

Допълнителните резултати за ефикасност включват Индекс за тежест на екзема на ръцете (Hand Eczema Severity Index, HECSI) и HESD в различни времеви точки. HECSI оценява тежестта на шест клинични признака (еритем, инфилтрация/образуване на папули, везикули, фисури, лющене и оток) и обхвата на лезиите във всяка от петте области на ръцете (върхове на пръстите, пръстите, дланите на ръцете, гърба на ръцете и китките). HESD е ежедневен инструмент с 6 елемента на съобщен от пациента резултат (PRO), предназначен за оценка на най-голямата тежест на признаците и симптомите на ХЕР (сърбеж, болка, напукване, зачервяване, сухота и лющене) с използване на 11-точкова цифрова скала за оценяване.

Характеристики на изходно ниво

В рамките на всички групи на лечение в DELTA 1 и DELTA 2 средната възраст е 44,1 години, 7,6% от пациентите са на възраст 65 и повече години, 64,4% са жени, 90,4% са от европейската раса, 3,5% са азиатци и 0,7% са чернокожи. Честотата на XEP по основен подтип е 35,9% атопична екзема на ръцете, 21,5% хиперкератозна екзема, 19,6% дразнещ контактен дерматит, 13,9% алергичен контактен дерматит, 9,1% везикулозна екзема на ръцете (помфоликс) и 0,1% контактна уртикария/контактен дерматит, причинен от протеин. В DELTA 1 и DELTA 2 71,6% от пациентите са с изходен скор по IGA-CHE 3 (умерена XEP), а 28,4% от пациентите са с изходен скор по IGA-CHE 4 (тежка XEP). Средният изходен скор по Дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) е 12,5, HECSI скорът е 71,6, а HESD скорът е 7,1. Средните скорове по HESD за сърбеж и болка са съответно 7,1 и 6,7.

Клиничен отговор

DELTA 1 и DELTA 2

В DELTA 1 и DELTA 2 статистически значимо по-голям дял от пациентите, рандомизирани да получават делгоцитиниб крем, постигат първичната крайна точка IGA-CHE TS в сравнение с носителя на седмица 16. Резултатите за първичните и най-важните контролирани за множественост вторични крайни точки са представени в таблица 3. На фигура 1 е представен дялът на пациентите, които постигат HESD сърбеж ≥ 4 точки подобрене и HESD болка ≥ 4 точки подобрене в хода на DELTA 1 и DELTA 2.

Таблица 3 Резултати за ефикасност на делгоцитиниб крем на седмица 16 в DELTA 1 и DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Делгоцитиниб (N = 325)	Носител (N = 162)	Делгоцитиниб (N = 313)	Носител (N = 159)
IGA-CHE TS, % участници с отговор ^a	19,7 [#]	9,9	29,1 [§]	6,9
HECSI-90, % участници с отговор ^{a, б}	29,5 [§]	12,3	31,0 [§]	8,8
HECSI-75, % участници с отговор ^{a, в}	49,2 [§]	23,5	49,5 [§]	18,2
HECSI, % промяна от изходно ниво в средните стойности по LS ($\pm$ SE) ^г	-56,5 [§] ($\pm$ 3,4)	-21,2 ($\pm$ 4,8)	-58,9 [§] ($\pm$ 3,2)	-13,4 ($\pm$ 4,5)
HESD сърбеж ≥ 4 точки подобрене, % участници с отговор ^{a, д}	47,1 [§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2 [§] (146/309)	19,9 (31/156)
HESD болка ≥ 4 точки подобрене, % участници с отговор ^{a, д}	49,1 [§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6 [§] (143/294)	22,7 (32/141)
HESD ≥ 4 точки подобрене, % участници с отговор ^{a, д}	47,2 [§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5 [§] (137/308)	20,9 (32/153)

[#]p < 0,01, [§]p < 0,001

Всички p-стойности са статистически значими спрямо носителя с корекция за множественост.

Съкращения: LS = метод на най-малки квадрати; N = брой на пациентите в цялата анализирана група (всички пациенти, които са рандомизирани и лекувани); SE = стандартна грешка

а. Данните след започване на спасително лечение, окончателно прекратяване на лечението или липсващи данни се считат за липса на отговор.

б. Пациентите с HECSI-90 отговор са пациентите с $\geq 90\%$ подобрене по HECSI от изходно ниво.

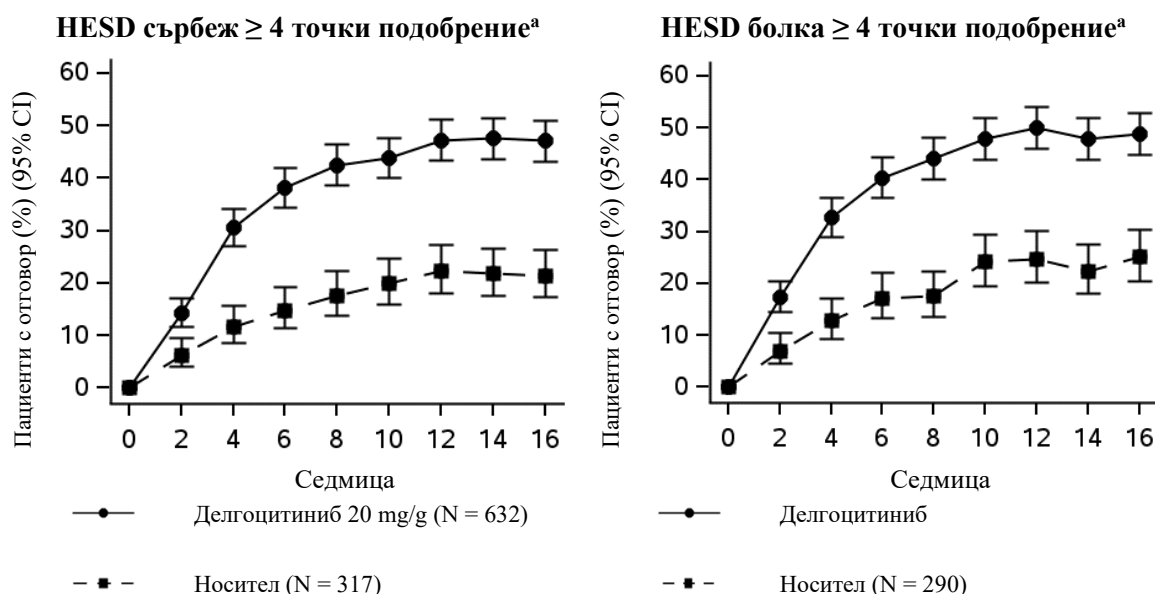
в. Пациентите с HECSI-75 отговор са пациентите с $\geq 75\%$ подобрене по HECSI от изходно ниво.

г. Данните след започване на спасителното лечение, окончателно прекратяване на лечението или липсващи данни се считат за липса на отговор чрез използване на най-лошото наблюдение, пренесено напред.

д. Въз основа на броя на пациентите, при които стойността на изходно ниво е ≥ 4 (скала от 0-10).

Както при DELTA 1, така и при DELTA 2 статистически по-голям дял от пациентите, лекувани с делгоцитиниб крем, постигат IGA-CHE TS и ≥ 4 точки подобрене на HESD още на седмица 4 в сравнение с носителя. Статистически значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с делгоцитиниб, постигат HECSI-75 на седмица 8 в сравнение с носителя.

Фигура 1 Дял на пациентите, които постигат HESD сърбеж ≥ 4 точки подобрене и HESD болка ≥ 4 точки подобрене с течение на времето – сборни данни от DELTA 1 и DELTA 2



CI = доверителен интервал

а. Въз основа на броя на пациентите, при които стойността на изходно ниво е ≥ 4 (скала от 0-10).

Допълнителни резултати за качество на живот, съобщени от пациента

Както при DELTA 1, така и при DELTA 2 пациентите, лекувани с делгоцитиниб крем, показват статистически значимо по-голямо подобрене от изходно ниво до седмица 16 в сравнение с носител по Скалата за влияние на екзема на ръцете (Hand Eczema Impact Scale, HEIS) (вж. таблица 4). HEIS е инструмент, използван за оценка на усетеното от пациента влияние върху ежедневните дейности (използване на сапун/почистващи препарати, домакинска работа, включваща мокрене на ръцете, лична хигиена, неудобство, раздразнение, сън, работа и способност за държане и хващане на предмети). 9 елемента са оценени по 5-точкова скала, където 0 = никакво и 4 = изключително, а HEIS скорът след това е изчислен като средно на 9-те елемента.

В рамките на DELTA 1 и DELTA 2 статистически значимо по-големи подобрения на свързаното със здравето качество на живот, според измереното чрез DLQI, са наблюдавани при пациентите, лекувани с делгоцитиниб, в сравнение с носител на седмица 16 (вж. таблица 4).

Таблица 4 Резултати за качество на живот, съобщени от пациента, за делгоцитиниб крем на седмица 16 в DELTA 1 и DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Делгоцитиниб (N = 325)	Носител (N = 162)	Делгоцитиниб (N = 313)	Носител (N = 159)
HEIS, промяна в средните стойности по LS от изходното ниво ($\pm$ SE) ^a	-1,46 [§] ($\pm$ 0,05)	-0,82 ($\pm$ 0,08)	-1,45 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,64 ($\pm$ 0,08)
HEIS PDAL, промяна в средните стойности по LS от изходно ниво ($\pm$ SE) ^b	-1,46 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,86 ($\pm$ 0,08)	-1,48 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,66 ($\pm$ 0,08)
DLQI $\geq$ 4-точки подобрение, % участници с отговори ^{b, г}	74,4 [§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2 [§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§]p < 0,001

Всички p-стойности са статистически значими спрямо носителя с корекция за множественост
Съкращения: LS = метод на най-малки квадрати; N = брой на пациентите в цялата анализирана група (всички пациенти, които са рандомизирани и лекувани); PDAL = непосредствени ограничения на ежедневните дейности ; SE = стандартна грешка

- Данните след започване на спасителното лечение, окончателно прекратяване на лечението или липсващи данни се считат за липса на отговор чрез използване на най-лошото наблюдение, пренесено напред.
- HEIS PDAL оценява способността на пациента за използва сапун/почистващи продукти, домакинска работа и лична хигиена. HEIS PDAL скорът е изчислен като средното от 3 елемента.
- Данните след започване на спасително лечение, окончателно прекратяване на лечението или липсващи данни се считат за липса на отговор.
- Въз основа на броя на пациентите, при които изходната стойност е $\geq$ 4.

Продължение на проучването (DELTA 3)

Пациентите, завършили DELTA 1 или DELTA 2, отговарят на критериите за включване в 36-седмично открито продължение на проучването (DELTA 3). В DELTA 3 дългосрочната безопасност и ефикасност на лечението според необходимостта с делгоцитиниб са оценени при 801 пациенти. Пациентите започват прилагането на делгоцитиниб крем два пъти дневно в засегнатите области, когато IGA-CHE скорът е $\geq$ 2 (лек или по-лош) и спират лечението, когато постигнат IGA-CHE скор 0 или 1 (чисто или почти чисто). Пациентите, включени в DELTA 3, с IGA-CHE скор 0 или 1, не получават лечение до загуба на отговор (IGA-CHE скор $\geq$ 2).

Делът на пациентите, които постигат IGA-CHE скор 0 или 1, HECSI-75, HECSI-90, HESD сърбеж $\geq$ 4 точки подобрение и HESD болка $\geq$ 4 точки подобрение след първоначалния 16-седмичен период на лечение с делгоцитиниб крем, се запазва до седмица 52 с лечение според необходимостта. При 560 пациенти, рандомизирани на лечение с делгоцитиниб крем в основните проучвания (DELTA 1 и DELTA 2), включени в DELTA 3, средният брой на периодите на лечение е 1,5 (диапазон от 0 до 6), средната продължителност на периода на лечение е 123 дни, а средният кумулативен брой дни с отговор (дни с IGA-CHE скор 0 или 1 в рамките на 36-седмичен период на лечение) е 46. Средният кумулативен брой дни с отговор е 111 при пациентите, които постигат IGA-CHE TS на седмица 16 в основните проучвания.

При пациентите, рандомизирани на делгоцитиниб крем в основните проучвания, които постигат IGA-CHE TS на седмица 16, медианата на продължителността на отговора в периода без лечение е 4 седмици, като при 28,3% отговорът се запазва за най-малко 8 седмици. Медианата на времето до възстановяване на IGA-CHE скор 0 или 1 след повторно започване на лечението е 8 седмици. При пациентите, които не постигат IGA-CHE TS на седмица 16 лечение с делгоцитиниб в основните проучвания, 48,1% постигат IGA-CHE 0 или 1 при продължаващо лечение с делгоцитиниб в DELTA 3.

Проучване с активен сравнителен продукт фаза 3 спрямо алитретиноин (DELTA FORCE)

Ефикасността и безопасността на делгоцитиниб крем в сравнение с алитретиноин са оценени в рандомизирано, заслепено за оценителя, 24-седмично проучване с 513 пациенти на възраст на и над 18 години с тежка форма на XEP, определена от IGA-CHE скор 4. Отговарящите на

критериите за включване пациенти преди са имали недостатъчен отговор към локални кортикостероиди или са такива, при които локалните кортикостероиди не са препоръчителни. Пациентите са рандомизирани да получават лечение с делгоцитиниб 20 mg/g крем два пъти дневно в продължение на 16 седмици или алитретиноин 30 mg капсули веднъж дневно (с опция за намаление до 10 mg веднъж дневно) в продължение на 12 седмици. Лечението може да бъде продължено до 24 седмици. Окончателното прекратяване на лечението (35,9% за алитретиноин спрямо 13,4% за делгоцитиниб) и употребата на спасителни лекарства (8,1% за алитретиноин спрямо 4,7% за делгоцитиниб) са по-чести при пациентите, лекувани с алитретиноин, в сравнение с делгоцитиниб.

Статистически значимо по-голямо подобрене по отношение на първичната крайна точка, промяна в HECSI скората от изходното ниво до седмица 12, е постигнато при делгоцитиниб крем в сравнение с алитретиноин. Статистически значимо по-големи подобрения са постигнати при делгоцитиниб крем и по отношение на HECSI-90 и IGA-CHE TS. Резултатите по отношение на първичните и най-важните вторични крайни точки са представени в таблица 5.

Таблица 5 Резултати за ефикасност на седмица 12 от DELTA FORCE – делгоцитиниб крем спрямо алитретиноин

	DELTA FORCE	
	Делгоцитиниб (N = 250)	Алитретиноин (N = 253)
HECSI, промяна от изходното ниво в средните LS стойности ($\pm$ SE) ^a	-67,6 [§] ($\pm$ 3,37)	-51,5 ($\pm$ 3,36)
HECSI-90, % участници с отговор ^{б, в}	38,6 [#] (96/249)	26,0 (65/250)
HECSI-75, % участници с отговор ^{б, г, д}	55,4 [*] (138/249)	46,0 (115/250)
IGA-CHE TS, % участници с отговор ^б	27,2 [#]	16,6

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Всички p-стойности са статистически значими спрямо алитретиноин с корекция за множественост, с изключение на HECSI-75 % участници с отговор, което не е коригирана за множественост крайна точка. Съкращения: LS = метод на най-малките квадрати; N = брой на пациентите в цялата анализирана популация; SE = стандартна грешка

а. Данните след започване на спасително лечение, окончателното прекратяване на лечението или липсващите данни се считат за липса отговор чрез използване на най-лошото наблюдение, пренесено напред.

б. Данните след започване на спасително лечение, окончателното прекратяване на лечението или липсващите данни се считат за липса на отговор.

в. HECSI-90 участници с отговор са пациентите с $\geq 90\%$ подобрене по HECSI от изходното ниво.

г. HECSI-75 участници с отговор са пациентите с $\geq 75\%$ подобрене по HECSI от изходното ниво.

д. HECSI-75 % участници с отговор не е коригирана за множественост крайна точка.

По-големи подобрения при делгоцитиниб крем, измерени чрез средната промяна в HECSI скората в сравнение с алитретиноин, са наблюдавани на седмица 1 и се поддържат до седмица 24.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с делгоцитиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на хронична екзема на ръцете (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на делгоцитиниб крем е оценена в проучване, включващо 15 възрастни пациенти на възраст от 22 до 69 години с умерена до тежка ХЕР. Пациентите прилагат средно

0,87 g делгоцитиниб 20 mg/g крем върху засегнатите области на ръцете и китките два пъти дневно за 8 дни.

Геометричната средна (GSD) максимална плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време 0 до 12 часа (AUC_{0-12}) на ден 8 са съответно 0,46 ng/ml (1,74) и 3,7 ng*h/ml (1,74). Стационарно състояние се постига до ден 8. Системната експозиция (AUC и C_{max}) между ден 1 и ден 8 е сходна.

След прилагане два пъти дневно на делгоцитиниб 20 mg/g крем в DELTA 2 геометричната средна плазмена концентрация, наблюдавана 2-6 часа след прилагането на ден 113, е 48% по-ниска, отколкото на ден 8 (съответно 0,11 ng/ml и 0,21 ng/ml).

Относителната бионаличност на делгоцитиниб след локално приложение е приблизително 0,6% в сравнение с перорално приложение на таблетки.

Разпределение

Въз основа на *in vitro* проучване свързването с плазмени протеини на делгоцитиниб е от 22 до 29%.

Биотрансформация

Тъй като делгоцитиниб не претърпява екстензивен метаболизъм, основният компонент е непроменен делгоцитиниб. След перорално приложение се откриват четири метаболита (образувани чрез оксидиране и глюкуронидна конюгация) при < 2% от средните плазмени концентрации на непроменен делгоцитиниб. Ограниченият метаболизъм на делгоцитиниб настъпва главно чрез CYP3A4/5 и в по-малка степен чрез CYP1A1, CYP2C19 и CYP2D6.

In vitro проучвания за взаимодействия

Въз основа на *in vitro* данни делгоцитиниб не инхибира или индуцира цитохром P450 изоензимите и не инхибира транспортни системи, като транспортери на органични аниони (OAT), транспортиращи органични аниони полипептиди (OATP), транспортери на органични катиони (OCT), P-гликопротеина (P-gp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) или протеините за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) при клинично значими концентрации.

Делгоцитиниб е субстрат на P-гликопротеина (P-gp) и слаб субстрат на човешкия транспортер на органични катиони 2 (OCT2) и човешкия транспортер на органични аниони 3 (OAT3).

Елиминиране

Делгоцитиниб се елиминира главно чрез бъбречна екскреция, тъй като приблизително 70-80% от общата доза след перорално приложение се откриват непроменени в урината.

След многократно локално приложение на делгоцитиниб крем средният полуживот на делгоцитиниб е изчислен на 20,3 часа.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални проучвания на делгоцитиниб крем при пациенти с чернодробно увреждане.

Поради минималната системна експозиция на локално приложен делгоцитиниб няма вероятност промените в чернодробната функция да окажат ефект върху елиминирането на делгоцитиниб (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните параметри на делгоцитиниб са анализирани при 96 пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (eGFR от 30 до 89 ml/min/1,73 m²) в DELTA 2. Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане в сравнение с общата популация на проучването. Малко вероятно е бъбречно увреждане да доведе до клинично значими промени в експозицията на делгоцитиниб поради минималната системна експозиция след локално приложение (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност, фототоксичност, локална поносимост, кожна чувствителност и ювенилна токсичност. Ефектите в проучванията за токсичност при многократно прилагане са наблюдавани само при експозиции, които се считат за достатъчно превишаващи максималната експозиция при хора след локално приложение.

Канцерогенност

В 2-годишно проучване за канцерогенност за кожата при мишки не са наблюдавани локални или системни, свързани с лекарството неопластични находки (при експозиции до приблизително 600 пъти експозицията при хора на базата на AUC).

Фертилитет и ранно ембриологично развитие

Пероралното приложение на делгоцитиниб не води до ефекти върху фертилитета при всички дози, оценени при мъжки плъхове (експозиции, приблизително 1 700 пъти експозицията при хора). При женски плъхове перорално приложение на делгоцитиниб води до ефекти върху фертилитета при женските индивиди (по-нисък индекс на фертилитет, по-малко жълти тела и по-малко имплантации) при експозиции, приблизително 5 800 пъти експозицията при хора. Постимплантационни загуби и намаляването на броя на живите ембриони са наблюдавани при експозиции съответно приблизително 432 и 1 000 пъти експозицията при хора.

Ембриофетално развитие

Пероралното приложение на делгоцитиниб не води до нежелани ефекти върху фетуса при плъхове или зайци при експозиции съответно приблизително 120 и 194 пъти експозицията при хора. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при всички дози, проучени при плъхове или зайци (съответно при експозиции приблизително 1 400 и 992 пъти експозицията при хора).

При плъхове понижено фетално тегло и скелетни вариации са наблюдавани при експозиции 512 пъти експозицията при хора, и тенденция за повишаване на постимплантационните загуби се наблюдават при експозиции приблизително 1 400 пъти експозицията при хора. При зайци повишаване на постимплантационните загуби, намален брой на живите фетуси и тенденция за понижаване на теглото на фетусите са наблюдавани при експозиции, приблизително 992 пъти експозицията при хора.

Не се очакват ефекти по време на бременност, тъй като системната експозиция на делгоцитиниб е незначителна. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на делгоцитиниб по време на бременност (вж. точка 4.6).

Пре- и постнатално развитие

Пероралното приложение на делгоцитиниб при плъхове води до понижена жизнеспособност на фетусите и понижено тегло на малките по време на ранния постнатален период при експозиции

> 2 000 пъти експозицията при хора. Няма ефекти върху оценките на поведението и ученето, половата зрялост или репродуктивните функции на потомството при всички проучени дози.

След перорално приложение при плъхове в период на лактация делгоцитиниб се екскретира в млякото при концентрации, приблизително 3 пъти концентрациите в плазмата.

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на жени на делгоцитиниб, които кърмят, е незначителна. Следователно делгоцитиниб може да се използва по време на кърмене (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Бензилов алкохол (Е 1519)
Бутилхидроксианизол (Е 320)
Цетостеарилов алкохол
Лимонена киселина монохидрат (Е 330)
Динатриев едетат
Хлороводородна киселина (Е 507) (за корекция на рН)
Течен парафин
Макроголцетостеарилов етер
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне за първи път: 1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ламинирана туба с външен алуминиев слой и вътрешен слой от полиетилен с ниска плътност, снабдена с капачка с щракащо се капаче.

Видове опаковките:

- 1 туба 15 g или 60 g
- групови опаковки, съдържащи 3 туби (2 туби 15 g и 1 туба 60 g)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1851/001
EU/1/24/1851/002
EU/1/24/1851/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Anzupgo 20 mg/g крем
делгоцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g крем съдържа 20 mg делгоцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: бензилов алкохол (E 1519), бутилхидроксианизол (E 320), цетостеарилов алкохол, лимонена киселина монохидрат (E 330), динатриев едетат, хлороводородна киселина (E 507), течен парафин, макроголцетостеарилов етер, пречистена вода.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем

1 туба (15 g)

1 туба (60 g)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приложение върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1851/001 1 туба (15 g)
EU/1/24/1851/002 1 туба (60 g)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Anzupgo 20 mg/g

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Anzupgo 20 mg/g крем
делгоцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g крем съдържа 20 mg делгоцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: бензилов алкохол (Е 1519), бутилхидроксианизол (Е 320), цетостеарилов алкохол, лимонена киселина монохидрат (Е 330), динатриев едетат, хлороводородна киселина (Е 507), течен парафин, макроголцетостеарилов етер, пречистена вода.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем

Групова опаковка: 3 туби (2 туби по 15 g и 1 туба 60 g)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За приложение върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1851/003

Групова опаковка, съдържаща 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) туби

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Anzupgo 20 mg/g

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Anzupgo 20 mg/g крем
делгоцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g крем съдържа 20 mg делгоцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: бензилов алкохол (Е 1519), бутилхидроксианизол (Е 320), цетостеарилов алкохол, лимонена киселина монохидрат (Е 330), динатриев едетат, хлороводородна киселина (Е 507), течен парафин, макрогол цетостеарилов етер, пречистена вода.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем

1 туба (15 g)

1 туба (60 g)

Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За приложение върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1851/003

Груповая опаковка, съдържаща 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) туби

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Anzupgo 20 mg/g

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТУБА, 60 g

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Anzupgo 20 mg/g крем
делгоцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g крем съдържа 20 mg делгоцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: бензилов алкохол (E 1519), бутилхидроксианизол (E 320), цетостеарилов алкохол, лимонена киселина монохидрат (E 330), динатриев едетат, хлороводородна киселина (E 507), течен парафин, макроголцетостеарилов етер, пречистена вода.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем

60 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приложение върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1851/002 60 g

EU/1/24/1851/003 Групова опаковка, съдържаща 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) туби

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ТУБА, 15 g

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Anzupgo 20 mg/g крем
делгоцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 g крем съдържа 20 mg делгоцитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: бензилов алкохол (E 1519), бутилхидроксианизол (E 320), цетостеарилов алкохол, лимонена киселина монохидрат (E 330), динатриев едетат, хлороводородна киселина (E 507), течен парафин, макроголцетостеарилов етер, пречистена вода.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Крем

15 g

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Приложение върху кожата

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LEO Pharma A/S (като лого на LEO)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1851/001 15 g
EU/1/24/1851/003 Групова опаковка, съдържаща 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) туби

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Anzupgo 20 mg/g крем делгоцитиниб (delgocitinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Anzupgo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Anzupgo
3. Как да използвате Anzupgo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Anzupgo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Anzupgo и за какво се използва

Anzupgo съдържа активното вещество делгоцитиниб. То принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на Янус киназата.

Anzupgo се използва при възрастни за лечение на умерена до тежка хронична екзема на ръцете. То се използва, когато кортикостероидните кремове за кожа не действат достатъчно добре или не могат да се използват.

Anzupgo е насочен към различни протеини (ензими) в тялото, наречени Янус кинази. То действа като блокира активността на четири конкретни Янус кинази, което помага за намаляване на възпалението и имунните отговори, предизвикващи екзема на ръцете. Чрез потискане на тези процеси Anzupgo може да помогне за подобряване на състоянието на кожата и намаляването на сърбежа и болката. Това от своя страна може да подобри способността за извършване на ежедневни дейности и може да подобри качеството на живот.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Anzupgo

Не използвайте Anzupgo

- ако сте алергични към делгоцитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Anzupgo.

Деца и юноши

Не използвайте това лекарство при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като то не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Anziprigo

Трябва да кажете на Вашия лекар, или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не се препоръчва едновременната употреба на Anziprigo с други лекарства върху засегнатата кожа, тъй като не е проучена.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да използвате това лекарство.

Ефектите на това лекарство при бременни жени не са известни; следователно е за предпочитане да се избягва употребата на Anziprigo, ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Не е известно дали делгоцитиниб преминава в кърмата при хора, но само много малки количества от това лекарство се абсорбират в тялото. Поради това не се очаква риск за бебето и Anziprigo може да се използва по време на кърмене.

Ако кърмите, трябва да обръщате особено внимание за избягване на директния контакт със зърното или околната област, където бебето може да го погълне по време на хранене.

Ако се грижите за бебе, трябва да обръщате особено внимание за избягване на контакт на ръцете с кожата на бебето непосредствено след прилагане на Anziprigo. Това е предпазна мярка за ограничаване на ненужна експозиция на бебето на това лекарство. При случайно пренасяне на крем върху кожата на бебето, кремът трябва да се избърше.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да има ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини.

Anziprigo съдържа бензилов алкохол, бутилхидроксанизол и цетостеарилов алкохол

Това лекарство съдържа 10 mg бензилов алкохол (E 1519) във всеки грам. Бензиловият алкохол може да предизвика алергични реакции или леко локално дразнене.

Бутилхидроксанизол (E 320) може да предизвика локални кожни реакции (напр. контактен дерматит) или дразнене на очите и лигавиците.

Цетостеариловият алкохол може да предизвика локални кожни реакции (напр. контактен дерматит).

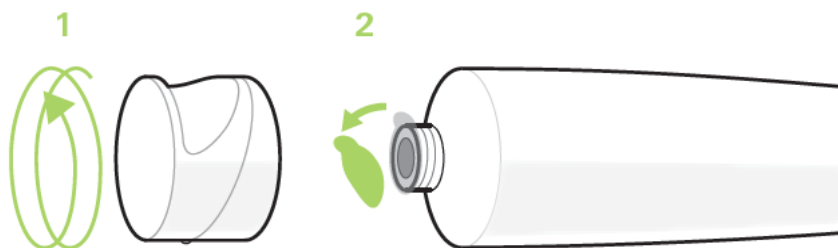
3. Как да използвате Anziprigo

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Anziprigo е предназначен само за прилагане върху кожата. Да се избягва контакт с очите, устата или носа. Ако кремът попадне в някоя от тези области, избършете щателно и/или измийте крема с вода.

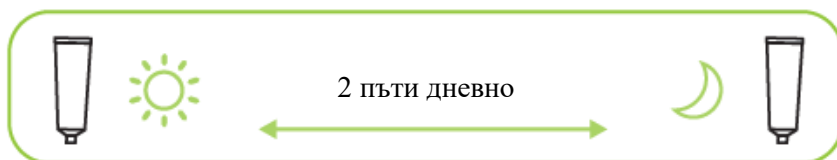
Преди употреба за първи път

1. Отвийте капачката.
2. Отлепете запечатването от горния край на тубата. Завийте обратно капачката.



Доза и начин на приложение

- Избягвайте прилагането на други продукти, като кремове или мази, върху кожата непосредствено преди или след прилагането на Anzupgo.
- Тънък слой Anzupgo трябва да се нанася два пъти дневно върху засегнатата област на ръцете и китките. Уверете се, че кожата е чиста и суха.



Ако друго лице прилага това лекарство върху кожата, той/тя трябва да мие ръцете си след приложение.

Колко дълго трябва да използвам Anzupgo

- Трябва да използвате Anzupgo, докато кожата Ви стане чиста или почти чиста или според указанията на Вашия лекар.
- Когато получите указания от Вашия лекар, можете да започнете отново употребата на Anzupgo, ако се появят отново признаци или симптоми на хронична екзема на ръцете.
- Ако не забележите някакво подобрене след 12 седмици лечение с Anzupgo, трябва да разговаряте с Вашия лекар.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Anzupgo

Ако сте приложили твърде много Anzupgo, избършете излишното количество.

Ако забравите да използвате Anzupgo

Ако забравите да приложите крема в планираното време, направете го възможно най-скоро, след като си спомните, и след това продължете с обичайната схема. Не прилагайте крема повече от два пъти дневно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са съобщени при Anzupgo:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Реакции на мястото на прилагане (т.е. болка, сърбеж, зачервяване и мравучкане)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Anzupgo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху тубата и на картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се замразява.

Тубата трябва да се изхвърли 1 година след отварянето за първи път.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Anzupgo

- Активно вещество: делгоцитиниб. Всеки грам крем съдържа 20 mg делгоцитиниб.
- Други съставки: бензилов алкохол (E 1519), бутилхидроксанизол (E 320), цетостеарилов алкохол, лимонена киселина монохидрат (E 330), динатриев едетат, хлороводородна киселина (E 507) (за корекция на pH), течен парафин, макроголцетостеарилов естер и пречистена вода (вижте точка 2, „Anzupgo съдържа бензилов алкохол, бутилхидроксанизол и цетостеарилов алкохол“).

Как изглежда Anzupgo и какво съдържа опаковката

Anzupgo е бял до светлокафяв крем.

Anzupgo се доставя в туби, съдържащи 15 или 60 грама крем, или в групови опаковки, съдържащи 3 туби, 2 туби, съдържащи 15 g всяка и 1 туба, съдържаща 60 g. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Дания

Производител

LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 3 740 7868

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf.: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 212 222 5000

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.
Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

LEO Pharma S.p.A.
Tel: +39 06 52625500

Lietuva

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország

LEO Pharma A/S
Tel.: +45 44 94 58 88

Malta

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

LEO Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 244 18 40

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 734 575 982

Suomi/Finland

LEO Pharma Oy
Puh/Tel: +358 20 721 8440

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: +357 2537 1056

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

LEO Pharma A/S
Tel: +45 44 94 58 88

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.