

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anzupgo 20 mg/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm kreemi sisaldab 20 mg delgotsitiniibi (*delgocitinibum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks gramm kreemi sisaldab 10 mg bensüülalkoholi (E 1519), 0,2 mg butüülhüdroksüanisooli (E 320) ja 72 mg tsetostearüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem

Valge kuni pruunikas kreem

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Anzupgo on näidustatud mõõduka kuni raske kroonilise käteekseemi raviks täiskasvanutel, kellele paiksed kortikosteroidid on ebapiisavad või ei sobi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Anzupgoga peab alustama ja jälgima kroonilise käteekseemi diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine

Kanda kaks korda ööpäevas õhuke kiht Anzupgot käte ja randmete kahjustatud nahale, kuni nahk on puhas või peaaegu puhas (vt lõik 5.1). Soovitav on kanda kreemi peale regulaarsete vahedega, ligikaudu iga 12 tunni järel.

Kroonilise käteekseemi nähtude ja sümptomite taastekkel tuleb vajaduse korral taas alustada kahjustatud piirkondade ravimist kaks korda ööpäevas.

Kui 12-nädalase pideva ravi järel paranemist ei esine, tuleb ravi katkestada.

Vahelejäänud annus

Kui ravimit unustatakse kasutada, tuleb kreemi peale kanda niipea kui võimalik. Seejärel tuleb manustamist jätkata tavapärasel plaanilisel ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole soovitatav annust kohandada.

Maksa- ja neerukahjustus

Raske maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole Anzupgoga uuringuid läbi viidud. Annuse kohandamine ei ole soovitatav, kuna paiksest manustatud delgotsitiniibi süsteemne kokkupuude on minimaalne (vt lõik 5.2).

Lapsed

Anzupgo ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Anzupgo on ette nähtud ainult kutaaneks kasutamiseks. Õhuke kiht Anzupgot tuleb kanda käte ja randmete puhtale ja kuivale kahjustatud nahale. Patsiendid peavad vältima teiste paiksete toodete manustamist vahetult enne ja pärast Anzupgo kasutamist (vt lõik 4.5). Kooskasutamist pehmendajatega 2 tunni jooksul enne ja pärast delgotsitiniibi pealekandmist ei ole uuritud.

Kui patsiendile kannab kreemi peale keegi teine, peab ta pärast kreemi manustamist käsi pesema.

Vältida tuleb sattumist silma, suhu või teistele limaskestadele. Limaskestadele sattumise korral loputada põhjalikult veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mittemelanoomne nahavähk

Toopiliste JAK-inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud mittemelanoomsest nahavähist, peamiselt basaarakulisest nahavähist. Kõigi patsientide, eriti nahavähi riskifaktoritega patsientide puhul on soovitatav perioodiline nahakontroll.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab 10 mg bensüülalkoholi (E 1519) ühes grammis kreemis.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone või kerget paikset ärritust.

Butüülhüdrosüaanisool

Butüülhüdrosüaanisool (E 320) võib põhjustada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

Tsetostearüülalkohol

Tsetostearüülalkohol võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Paiksest või süsteemselt manustatava delgotsitiniibiga ei ole kliinilisi koostoimeuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.2 *in vitro* koostoimeuuringute kohta). Arvestades delgotsitiniibi piiratud metabolismi, manustamist piiratud kehapinnale (käelabad ja randmed) ning paiksest manustatava delgotsitiniibi minimaalset süsteemset ekspositsiooni, on koostoimete tõenäosus süsteemse raviga väike.

Delgotsitiniibi ei ole hinnatud kombinatsioonis teiste paiksete ravimitega ja koosmanustamine samadele nahapiirkondadele ei ole soovitatav.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Delgotsitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Anzupgo kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Kuna delgotsitiniibi süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata (vt lõik 5.3).

Anzupgot võib kasutada imetamise ajal.

Kui Anzupgot kasutatakse rinnaga toitmise ajal, tuleks pärast kreemi kandmist kätele ja/või randmetele vältida otsest kokkupuudet rinnanibu või seda ümbritseva piirkonnaga.

Ettevaatusabinõuna tuleks imiku hooldamisel vältida otsest nahakontakti vahetult pärast Anzupgo kandmist kätele ja/või randmetele.

Fertiilsus

Delgotsitiniibi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad.

Emastel rottidel saadud tulemuste põhjal põhjustas delgotsitiniibi suukaudne manustamine fertiilsuse vähenemist vaid inimeste annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel (vt lõik 5.3).

Loomkatsed ei ole näidanud mõju isasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Anzupgo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid manustamiskoha reaktsioonid (1,0%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on esitatud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed. Kõik kõrvaltoimed on esitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Manustamiskoha reaktsioonid*

* Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Manustamiskoha reaktsioonid

Kolmes 16 nädala jooksul läbi viidud vehiikulk kontrolliga kliinilises uuringus teatati 1,0%-l delgotsitiniibi kreemiga ravitud patsientidest 9 manustamiskoha reaktsioonist (sh manustamiskoha valu, manustamiskoha paresteesia, manustamiskoha sügelus ja manustamiskoha erüteem). 8 manustamiskoha reaktsiooni olid kerged ja 1 mõõduka raskusastmega. 9-st seitse avaldusid esimese ravinädala jooksul. Ükski manustamiskoha reaktsioon ei põhjustanud ravi katkestamist ja reaktsiooni taandumise aja mediaan oli 3 päeva.

Manustamiskoha reaktsioonide esinemissagedus pikaajalises jätku-uuringus (0,56 juhtu 100 vaadeldud patsiendiaasta kohta) oli madalam kui 16-nädalastes vehiikulk kontrolliga kliinilistes uuringutes (4,11 juhtu 100 vaadeldud patsiendiaasta kohta).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Delgotsitiniibi minimaalse süsteemse imendumise tõttu ei ole pärast Anzupgo paikset manustamist oodata süsteemseid üleannustamise nähte. Kui manustatakse liiga palju kreemi, võib liigse kreemi ära pühkida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid, dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a kortikosteroidid, ATC kood: D11AH11

Toimemehhanism

Delgotsitiniib on üldine Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor, mis mõjutab kontsentratsioonist sõltuvalt kõigi nelja JAK-ensüümide rühma liikme (JAK1, JAK2, JAK3 ja türosiinkinaas 2 (TYK2)) aktiivsust.

Inimrakkudes pärsib delgotsitiniib JAK-STAT raja inhibeerimise teel mitmete põletikuvastaste tsütokiinide (sealhulgas interleukiin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, granulotsüütide makrofaagikolooniaid stimuleeriv faktor (GM-CSF) ja interferoon (IFN)- α) signaale, vähendades immuun- ja põletikureaktsioone kroonilise käteekseemi patoloogia seisukohalt olulistest rakkudes.

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel isikutel läbi viidud põhjalikus QT-uuringus ei ilmnunud märke suukaudselt manustatud delgotsitiniibi QTc-d pikendavast toimest kuni 12 mg üksikannuste korral (ligikaudu 200 korda üle inimese ekspositsiooni pärast paikset manustamist, lähtudes C_{max} -ist). Seetõttu ei mõjuta Anzupgo eeldatavasti kliinilisel kasutamisel südame repolarisatsiooni.

Dermaalse ohutuse uuringud

Kliinilised uuringud tervete isikutega näitasid, et delgotsitiniibi kreem ei põhjusta fototoksilisi ega fotoallergilisi nahareaktsioone.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Delgotsitiniibi kreemi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes keskses sarnase ülesehitusega randomiseeritud, topeltpimedas ja vehiikulkontrolliga uuringus (DELTA 1 ja DELTA 2). Kroonilist käteekseemi määratleti käteekseemina, mis on püsinud üle 3 kuu või on viimase 12 kuu jooksul kaks või enam korda kordunud. Uuringud hõlmasid 960 patsienti vanuses 18 ja vanemaid, kellel oli mõõdukas või raske krooniline käteekseem, mis oli määratletud uurija üldise hinnanguga kroonilisele käteekseemile (*Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema*, IGA-CHE) skooriga 3 või 4 (mõõdukas või raske) (vt tabel 2) ja mille puhul oli nõutav käteekseemi sümptomite päeviku (*Hand Eczema Symptom Diary*, HESD) ravieelne sügeluse skoor ≥ 4 . Uuringutesse sobivad olid patsiendid, kes olid varem näidanud ebapiisavat ravivastust paiksetele kortikosteroididele või kellele paiksed kortikosteroidid ei olnud soovitatavad (nt oluliste kõrvaltoimete või ohutusriskide tõttu).

Tabel 2 Uurija üldine hinnang kroonilisele käteekseemile (IGA-CHE)

IGA-CHE raskusaste	IGA-CHE skoor	Tunnus ja intensiivsus
Puhas	0	Erüteemi, ketenduse, hüperkeratoosi/lihhenifikatsiooni, vesivillide, ödeemi või lõhenemise märgid puuduvad
Peaaegu puhas	1	Vaevu märgatav nahapunetus Ketenduse, hüperkeratoosi/lihhenifikatsiooni, vesivillide, ödeemi või lõhenemise märgid puuduvad
Kerge	2	Vähemalt üks järgmistest: • Väheine, kuid stabiilne erüteem (roosa) • Väheine, kuid kindel ketendus (peamiselt õhukesed ketud) • Väheine, kuid stabiilne hüperkeratoos/lihhenifikatsioon ja vähemalt üks järgmistest: • Hajutatud vesivillid, erosioonita • Vaevu märgatav ödeem • Pindmised lõhed
Mõõdukas	3	Vähemalt üks järgmistest: • Selgelt märgatav erüteem (tuhm punane) • Selgelt märgatav ketendus (karedad ketud) • Selgelt märgatav hüperkeratoos/lihhenifikatsioon ja vähemalt üks järgmistest: • Kobaras vesivillid, ilma nähtava erosioonita • Stabiilne ödeem • Stabiilsed lõhed
Raske	4	Vähemalt üks järgmistest: • Märkimisväärne erüteem (tume- või erepunane) • Märkimisväärne ja paks ketendus • Märkimisväärne hüperkeratoos/lihhenifikatsioon ja vähemalt üks järgmistest: • Tihedad vesivillid erosiooniga • Märkimisväärne ödeem • Üks või mitu sügavat lõhet

Uuringutes DELTA 1 ja DELTA 2 kasutasid patsiendid 16 nädala jooksul kas delgotsitiniibi 20 mg/g kreemi või vehiikliga kreemi kaks korda ööpäevas kahjustatud piirkondade labakäel ja randmetel. Kõik patsiendid, kes lõpetasid kaks keskset uuringut, loeti sobivaks osalema pikaajalises jätku-uuringus DELTA 3.

Tulemusnäitajad

DELTA 1 ja DELTA 2 puhul oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kes saavutasid IGA-CHE järgi ravis edu (IGA-CHE TS, *treatment success*), mis oli määratletud kui IGA-CHE

skoor 0 (puhas) või 1 (peaaegu puhas: ainult vaevu märgatav nahapunetus) koos vähemalt 2-astmelise paranemisega ravieelsest tasemest kuni 16. nädalani. IGA-CHE abil hinnatakse uuringus osaleja üldist haiguse raskusastet ja see põhineb 5-pallisel skaalal 0-st (puhas) kuni 4-ni (raske).

Täiendavad efektiivsuse tulemusnäitajad hõlmasid käteekseemi raskusastme indeksit (*Hand Eczema Severity Index*, HECSI) ja HESD-d eri ajahetkedel. HECSI-ga hinnatakse kuue kliinilise tunnuse raskusastet (erüteem, infiltratsioon/papulatsioon, villid, lõhed, ketendus ja turse) ning kahjustuste ulatust viies käe piirkonnas (sõrmeotsad, sõrmed, peopesad, käeseljad ja randmed). HESD on igapäevane 6-osaline patsiendi poolt teatatud ravitulemuste (*patient-reported outcome*, PRO) instrument, mis on mõeldud kroonilise käteekseemi tunnuste ja sümptomite (sügelus, valu, pragunemine, punetus, kuivus ja ketendus) halvima raskusastme hindamiseks 11-punktilise numbrilise hindamisskaala abil.

Ravieelsed näitajad

Kõigis DELTA 1 ja DELTA 2 ravirühmades oli keskmine vanus 44,1 aastat, 7,6% patsientidest olid 65-aastased või vanemad, 64,4% olid naised, 90,4% olid valgenahalised, 3,5% olid asiaadid ja 0,7% olid mustanahalised. Kroonilise käteekseemi esinemissagedus peamiste alatüüpide järgi oli atoopiline käteekseem 35,9%, hüperkeratootiline ekseem 21,5%, ärritavast aineest põhjustatud kontaktdermatiit 19,6%, allergiline kontaktdermatiit 13,9%, villiline käteekseem (pomfolüks) 9,1% ja kontaktnõgestõbi / valkudest põhjustatud kontaktdermatiit 0,1%. Uuringutes DELTA 1 ja DELTA 2 oli 71,6%-l patsientidest IGA-CHE ravieelne skoor 3 (mõõdukas krooniline käteekseem) ja 28,4%-l patsientidest oli IGA-CHE ravieelne skoor 4 (raske krooniline käteekseem). Dermatoloogia elukvaliteedi indeksi (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) keskmine ravieelne skoor oli 12,5, HECSI skoor oli 71,6 ja HESD skoor oli 7,1. Keskmised HESD sügeluse ja valu skoorid olid vastavalt 7,1 ja 6,7.

Kliiniline ravivastus

DELTA 1 ja DELTA 2

Uuringutes DELTA 1 ja DELTA 2 saavutas 16. nädalaks esmase tulemusnäitaja IGA-CHE TS-i delgotsitiniibi rühma randomiseeritud patsientidest statistiliselt oluliselt suurem osa kui vehiikli rühma patsientidest. Tabelis 3 on esitatud esmaste ja kõige olulisemate korduvuskontrollitud teiseste tulemusnäitajate tulemused. Joonisel 1 on esitatud patsientide osakaal, kes saavutasid aja jooksul HESD sügeluse ≥ 4 -punktilise paranemise ja HESD valu ≥ 4 -punktilise paranemise uuringutes DELTA 1 ja DELTA 2.

Tabel 3 Delgotsitiniibi kreemi efektiivsustulemused 16. nädalal uuringutes DELTA 1 ja DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgotsitiniib (N = 325)	Vehiikul (N = 162)	Delgotsitiniib (N = 313)	Vehiikul (N = 159)
IGA-CHE TS, ravivastusega % ^a	19,7 [#]	9,9	29,1 [§]	6,9
HECSI-90, ravivastusega % ^{a, b}	29,5 [§]	12,3	31,0 [§]	8,8
HECSI-75, ravivastusega % ^{a, c}	49,2 [§]	23,5	49,5 [§]	18,2
HECSI, LS keskmise % muutus ravieelsest tasemest (± SE) ^d	-56,5 [§] (± 3,4)	-21,2 (± 4,8)	-58,9 [§] (± 3,2)	13,4 (± 4,5)
HESD sügeluse ≥ 4-punktiline paranemine, ravivastusega % ^{a, e}	47,1 [§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2 [§] (146/309)	19,9 (31/156)
HESD valu ≥ 4-punktiline paranemine, ravivastusega % ^{a, e}	49,1 [§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6 [§] (143/294)	22,7 (32/141)
HESD ≥ 4-punktiline paranemine, ravivastusega % ^{a, e}	47,2 [§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5 [§] (137/308)	20,9 (32/153)

[#] p < 0,01, [§] p < 0,001

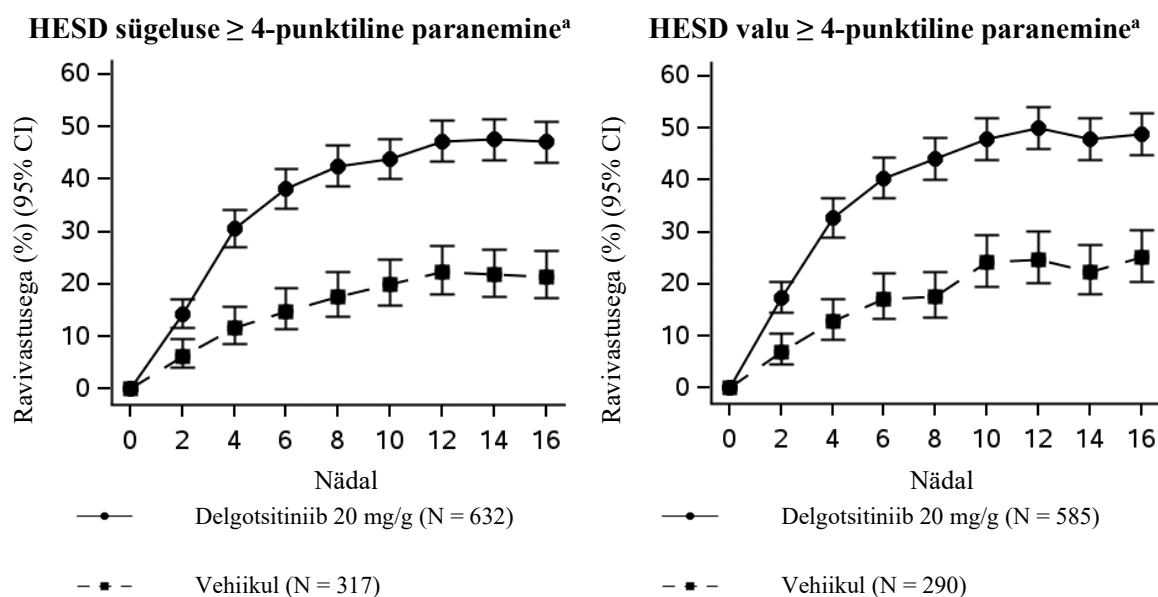
Kõik p-väärtused olid vehiikliga võrreldes statistiliselt olulised ja korduvuse suhtes kohandatud.

Lühendid: LS = vähimruudud, N = koondanalüüsi kaasatud patsientide arv (kõik randomiseeritud ja annustatud patsiendid); SE = standardviga

- Andmeid pärast päästeravimi võtmist või ravi püsivat lõpetamist või puuduvaid andmeid loeti ravivastuseta andmeteks.
- HECSI-90 ravivastusega patsientidel esines HECSI ravieelse tasemega võrreldes ≥ 90% paranemine.
- HECSI-75 ravivastusega patsientidel esines HECSI ravieelse tasemega võrreldes ≥ 75% paranemine.
- Andmeid pärast päästeravimi võtmist või ravi püsivat lõpetamist või puuduvaid andmeid loeti ravivastuseta andmeteks, kasutades halvimat edasikantud vaatlustulemust.
- Põhineb patsientide arvul, kelle ravieelne tulemus oli ≥ 4 (skaala 0...10).

Nii DELTA 1-s kui ka DELTA 2-s saavutas IGA-CHE TS-i ja ≥ 4-punktilise HESD paranemise juba 4. nädalal delgotsitiniibi kreemiga ravitud patsientidest statistiliselt oluliselt suurem osa kui vehiikliga ravitud patsientidest. HECSI-75 saavutas 8. nädalal delgotsitiniibi kreemiga ravitud patsientidest statistiliselt oluliselt suurem osa kui vehiikliga ravitud patsientidest.

Joonis 1 Patsientide osakaal, kes saavutasid aja jooksul HESD sügeluse ≥ 4-punktilise paranemise ja HESD valu ≥ 4-punktilise paranemise – DELTA 1 ja DELTA 2 ühendatud andmed



CI = usaldusvahemik

- Nende patsientide arvu alusel, kelle ravieelne tulemus oli ≥ 4 (skaala 0...10).

Täiendavad elukvaliteediga seotud / patsiendi teatatud ravitulemused

Nii DELTA 1 kui ka DELTA 2 puhul näitasid delgotsitiniibi kreemiga ravitud patsiendid käteekseemi mõju skaalal (*Hand Eczema Impact Scale*, HEIS) alates ravieelsest tasemest kuni 16. nädalani statistiliselt oluliselt suuremat paranemist kui vehiikli rühma patsiendid (vt tabel 4). HEIS on instrument, millega hinnatakse, kuidas tajub patsient mõju oma igapäevastele tegevustele (seebi/puhastusvahendite kasutamine, kodutööd, millega kaasneb käte märjaks saamine, enda pesemine, piinlikkus, frustratsioon, uni, töö ning võime hoida või haarata esemeid). 9 punkti hinnatakse 5-pallisel skaalal, kus 0 = "üldse mitte" ja 4 = "äärmiselt", ning HEIS-i skoor arvutatakse seejärel 9 punkti keskmisena.

Uuringutes DELTA 1 ja DELTA 2 täheldati 16. nädalal delgotsitiniibirühma patsientidel vehiikliga võrreldes statistiliselt oluliselt suuremat paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna DLQI-ga (vt tabel 4).

Tabel 4 Elukvaliteet / patsientide poolt teatatud ravitulemused delgotsitiniibi kreemiga 16. nädalal uuringutes DELTA 1 ja DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgotsitiniib (N = 325)	Vehiikul (N = 162)	Delgotsitiniib (N = 313)	Vehiikul (N = 159)
HEIS, LS keskmise % muutus ravieelsest tasemest ($\pm$ SE) ^a	-1,46 [§] ($\pm$ 0,05)	-0,82 ($\pm$ 0,08)	-1,45 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,64 ($\pm$ 0,08)
HEIS PDAL, LS keskmise % muutus ravieelsest tasemest ($\pm$ SE) ^{a, b}	-1,46 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,86 ($\pm$ 0,08)	-1,48 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,66 ($\pm$ 0,08)
DLQI $\geq$ 4-punktiline paranemine, ravivastusega % ^{c, d}	74,4 [§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2 [§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§] p < 0,001

Kõik p-väärtused olid vehiikliga võrreldes statistiliselt olulised ja korduvuse suhtes kohandatud

Lühendid: LS = vähimruudud, N = koondanalüüsi kaasatud patsientide arv (kõik randomiseeritud ja annustatud patsiendid); PDAL = proksimaalsed piirangud igapäevases tegevuses (*proximal daily activity limitations*); SE = standardviga

- Andmeid pärast päästeravimi võtmist või ravi püsivat lõpetamist või puuduvaid andmeid loeti ravivastuseta andmeteks, kasutades halvimat edasikantud vaatlustulemust.
- HEIS PDAL-iga hinnatakse patsiendi võimet kasutada seebi/puhastusvahendeid, teha majapidamistöid ja ennast pesta. HEIS PDAL-i skoor arvutatakse 3 punkti keskmisena.
- Andmeid pärast päästeravimi võtmist või ravi püsivat lõpetamist või puuduvaid andmeid loeti ravivastuseta andmeteks.
- Nende patsientide arvu alusel, kelle ravieelne tulemus oli $\geq$ 4.

Jätku-uuring (DELTA 3)

Patsiendid, kes lõpetasid kas DELTA 1 või DELTA 2, loeti sobivaks osalema 36-nädalases avatud jätku-uuringus (DELTA 3). Uuringus DELTA 3 hinnati delgotsitiniibiga saadava vajaduspõhise ravi pikaajalist ohutust ja efektiivsust 801 patsiendil. Patsiendid hakkasid delgotsitiniibi kreemi kaks korda ööpäevas kandma kahjustatud piirkondadele, kui IGA-CHE skoor oli $\geq$ 2 (kerge või halvem), ja lõpetasid ravi, kui IGA-CHE skoor oli 0 või 1 (puhas või peaaegu puhas). Uuringuga DELTA 3 liitunud patsiendid, kelle IGA-CHE skoor oli 0 või 1, katkestasid ravi kuni ravivastuse kadumiseni (IGA-CHE skoor $\geq$ 2).

Patsientide osakaal, kes saavutasid pärast algset 16-nädalast raviperioodi vajaduspõhiselt delgotsitiniibi kreemi kasutades IGA-CHE 0 või 1, HECSI-75, HECSI-90, HESD sügeluse $\geq$ 4-punktilise paranemise ja HESD valu $\geq$ 4-punktilise paranemise, püsis kuni 52. nädalani. Uuringusse DELTA 3 kaasatud 560 patsiendi hulgas, kes randomiseeriti kesketes uuringutes (DELTA 1 ja DELTA 2) saama ravi delgotsitiniibi kreemiga, oli keskmine raviperioodide arv 1,5 (vahemik 0 kuni 6), keskmine raviperioodi kestus oli 123 päeva ja keskmine kumulatiivne ravivastusega päevade arv (päevad 36-nädalase raviperioodi jooksul, mil IGA-CHE skoor oli 0 või 1) oli 46. Keskmine kumulatiivne ravivastusega päevade arv oli 111 nende patsientide seas, kes saavutasid kesketes uuringutes IGA-CHE TS-i 16. nädalaks.

Patsientidest, kes randomiseeriti kesksetes uuringutes saama delgotsitiniibi kreemi ja kes saavutasid 16. nädalaks IGA-CHE TS-i, oli ravivastuse mediaankestus pärast ravi lõpetamist 4 nädalat, kusjuures 28,3% patsientidest säilitas ravivastuse vähemalt 8 nädalat. Aja mediaan, mille jooksul pärast ravi uuesti alustamist saavutati IGA-CHE skoor 0 või 1, oli 8 nädalat. Patsientidest, kes ei saavutanud põhiuuringutes delgotsitiniibravi 16. nädalaks IGA-CHE TS-i, saavutas 48,1% delgotsitiniibravi jätkamisel DELTA 3 uuringus IGA-CHE 0 või 1.

III faasi uuring aktiivse võrdlusravimi alitretinoiiniga (DELTA FORCE)

Delgotsitiniibi kreemi efektiivsust ja ohutust võrreldes alitretinoiiniga hinnati randomiseeritud, hindajale pimendatud 24-nädalases uuringus 513 patsiendil vanuses 18 aastat ja vanemad, kellel oli raske krooniline käteekseem, mida määratleti IGA-CHE skooriga 4. Uuringu tingimustele vastavatel patsientidel oli olnud varem paiksetele kortikosteroididele ebapiisav ravivastus või ei olnud paiksete kortikosteroidide kasutamine neile soovitatav. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kes said ravi kas delgotsitiniibi 20 mg/g kreemiga kaks korda ööpäevas 16 nädalat või alitretinoiini 30 mg kapslitega üks kord ööpäevas (võimalusega vähendada annust 10 mg-ni üks kord ööpäevas) 12 nädalat. Ravi võis kesta kuni 24 nädalani. Võrreldes delgotsitiniibiga esines alitretinoiiniga ravitud patsientidel sagedamini ravi püsivat lõpetamist (35,9% alitretinoiini rühmas vs. 13,4% delgotsitiniibi rühmas) ja päästeravimite kasutamist (8,1% alitretinoiini rühmas vs. 4,7% delgotsitiniibi rühmas).

Delgotsitiniibi kreemiga saavutati ravieelsest perioodist kuni 12. nädalani alitretinoiiniga võrreldes esmase tulemusnäitaja, HECSI skoori statistiliselt oluline paranemine. Delgotsitiniibi kreemiga saavutati ka HECSI-90 ja IGA-CHE TS-i statistiliselt oluline paranemine. Tulemused esmase ja kõige asjakohasemate teiseste tulemusnäitajate osas on esitatud tabelis 5.

Tabel 5 Efektiivsuse tulemused 12. nädalal uuringus DELTA FORCE – delgotsitiniibi kreem versus alitretinoiin

	DELTA FORCE	
	Delgotsitiniib (N = 250)	Alitretinoiin (N = 253)
HECSI, vähimruutude keskmise muutus ravieelsega võrreldes ($\pm$ SE) ^a	-67,6 [§] ($\pm$ 3,37)	-51,5 ($\pm$ 3,36)
HECSI-90, ravivastusega osalejate % ^{b, c}	38,6 [#] (96/249)	26,0 (65/250)
HECSI-75, ravivastusega osalejate % ^{b, d, e}	55,4 [*] (138/249)	46,0 (115/250)
IGA-CHE TS, ravivastusega osalejate % ^b	27,2 [#]	16,6

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Kõik p-väärtused olid alitretinoiiniga võrreldes statistiliselt olulised ja mitmesuse suhtes kohandatud, välja arvatud HECSI-75 ravivastusega osalejate %, mis ei olnud mitmesuse suhtes kohandatud tulemusnäitaja.

Lühendid: N = koondanalüüsi kaasatud patsientide arv; SE = standardviga

- Andmeid pärast päästeravimi kasutamist või ravi püsivat lõpetamist või puuduvaid andmeid loeti ravivastusega osalejate andmeteks, kasutades halvimat edasikantud vaatlustulemust.
- Andmeid pärast päästeravimi kasutamist või ravi püsivat lõpetamist või puuduvaid andmeid loeti ravivastusega andmeteks.
- HECSI-90 ravivastusega patsientidel esines HECSI ravieelse tasemega võrreldes $\geq 90\%$ paranemine.
- HECSI-75 ravivastusega patsientidel esines HECSI ravieelse tasemega võrreldes $\geq 75\%$ paranemine.
- HECSI-75 ravivastusega osalejate % ei olnud mitmesuse suhtes kohandatud tulemusnäitaja.

Delgotsitiniibi kreemi kasutamisel täheldati alitretinoiini kasutamisega võrreldes olulisemat paranemist 1. nädalal, mõõdetuna HECSI skoori keskmise muutusena, ning see püsis 24. nädalani.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada delgotsitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise käteekseemi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Delgotsitiniibi kreemi farmakokineetikat hinnati uuringus, milles osales 15 täiskasvanud patsienti vanuses 22...69 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske krooniline käteekseem. Patsiendid kandsid keskmiselt 0,87 g delgotsitiniibi 20 mg/g kreemi käte ja randmete kahjustatud piirkondadele kaks korda ööpäevas 8 päeva jooksul.

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($C_{\max}$) geomeetriline keskmine (GSD) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala 0...12 tunni jooksul (AUC_{0-12}) 8. päeval olid vastavalt 0,46 ng/ml (1,74) ja 3,7 ng*h/ml (1,74). Tasakaalukontsentratsioon saavutati 8. päevaks. Süsteemne ekspositsioon (AUC ja $C_{\max}$) 1. ja 8. päeval oli sarnane.

Pärast delgotsitiniibi 20 mg/g kreemi kaks korda ööpäevas manustamist uuringus DELTA 2 oli 2...6 tundi pärast manustamist täheldatud plasmakontsentratsiooni geomeetriline keskmine 113. päeval 48% madalam kui 8. päeval (vastavalt 0,11 ng/ml ja 0,21 ng/ml).

Delgotsitiniibi suhteline biosaadavus pärast paikset manustamist on ligikaudu 0,6% võrreldes suukaudsete tablettidena manustamisega.

Jaotumine

In vitro uuringu andmetel seondub delgotsitiniib plasmavalkudega 22...29% ulatuses.

Biotransformatsioon

Kuna delgotsitiniib ei läbi ulatuslikult ainevahetust, on peamine plasmakomponent muutumatu delgotsitiniib. Pärast suukaudset manustamist tuvastati neli metaboliiti (mis moodustusid oksüdatsiooni ja glükuroniidkonjugatsiooni teel) < 2% keskmisest muutumatus delgotsitiniibi plasmakontsentratsioonist. Delgotsitiniibi piiratud metabolism toimub peamiselt CYP3A4/5 ja vähemal määral CYP1A1, CYP2C19 ja CYP2D6 kaudu.

In vitro koostoimeuuringud

In vitro andmete alusel ei inhibeeri ega indutseeri delgotsitiniib kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides tsütokroom P450 ensüüme ega inhibeeri transporterisüsteeme, nagu orgaaniliste anioonide transporterid (OAT), orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATP), orgaaniliste katioonide transporterid (OCT), P-glükoproteiin (P-gp), rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) või mitme ravimi ja toksiooni ekstrusiooni valgud (MATE).

Delgotsitiniib on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ning inimese orgaanilise katiooni transporteri 2 (OTC2) ja inimese orgaanilise aniooni transporteri 3 (OAT3) nõrk substraat.

Eritumine

Delgotsitiniib eritub peamiselt neerude kaudu, kuna pärast suukaudset manustamist leiti ligikaudu 70...80% kogu annusest muutumatus uriinist.

Pärast delgotsitiniibi kreemi korduvat paikset manustamist oli delgotsitiniibi keskmine poolväärtusaeg hinnanguliselt 20,3 tundi.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Ametlikke uuringuid delgotsitiniibi kreemiga ei ole maksakahjustusega patsientidel läbi viidud.

Paikselt manustatava delgotsitiniibi minimaalse süsteemse ekspositsiooni ja delgotsitiniibi piiratud metabolismi tõttu on ebatõenäoline, et muutused maksafunktsioonis mõjutaksid delgotsitiniibi eliminatsiooni (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Delgotsitiniibi farmakokineetilisi parameetreid analüüsiti 96 kerge või mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30 kuni 89 ml/min/1,73 m²) patsiendil uuringus DELTA 2. Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei täheldatud kogu uuringupopulatsiooniga võrreldes kliiniliselt olulisi erinevusi farmakokineetikas. Delgotsitiniibi minimaalse süsteemse ekspositsiooni tõttu pärast paikset manustamist ei põhjusta neerufunktsiooni halvenemine tõenäoliselt delgotsitiniibi kontsentratsioonis kliiniliselt olulisi muutusi (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, fototoksilisuse, paikse talutavuse, naha sensibiliseerumise ja juveniilse toksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid pärast paikset manustamist vaid inimese maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Kantserogeensus

2-aastases dermaalse kantserogeensusu uuringus hiirtel ei täheldatud paikseid ega süsteemseid ravimiga seotud neoplastilisi leide (ekspositsioonidel, mis olid AUC alusel ligikaudu 600 korda suuremad kui ekspositsioon inimesel).

Fertiilsus ja varane embrüonaalne areng

Suukaudselt manustatud delgotsitiniib ei avaldanud ühelgi hinnatud annusetasemel mõju isaste rottide fertiilsusele (ekspositsioonid ligikaudu 1700 korda suuremad kui ekspositsioon inimesel). Emastel rottidel põhjustas suukaudselt manustatud delgotsitiniib mõju emaste fertiilsusele (madalam fertiilsusindeks, vähem kollaskehi ja vähem implanteerumisi) ekspositsioonidel, mis olid ligikaudu 5800 korda suuremad kui ekspositsioon inimesel. Implanteerumisjärgseid kadusid ja elusate embrüote arvu vähenemist täheldati inimese ekspositsioonist vastavalt ligikaudu 432 ja 1000 korda suuremate ekspositsioonide korral.

Embrüo/loote areng

Suukaudselt manustatud delgotsitiniib ei avaldanud rottidel ega küülikutel kahjulikku mõju lootele, kui ekspositsioonid olid vastavalt 120 ja 194 korda suuremad inimese ekspositsioonist. Teratogeenset toimet ei täheldatud ühelgi uuritud annusel rottidel ega küülikutel (ekspositsioonid vastavalt ligikaudu 1400 ja 992 korda suuremad inimese ekspositsioonist).

Rottidel täheldati loote kaalu ja skeleti muutusi inimese ekspositsioonist 512 korda suuremate ekspositsioonide korral, ning implanteerumisjärgsete kadude suurenemise tendentsi täheldati ekspositsioonide korral, mis olid inimese ekspositsioonist ligikaudu 1400 korda suuremad. Küülikutel täheldati implanteerumisjärgsete kadude suurenemist, elusate loodete arvu vähenemist ja loote kaalu vähenemise tendentsi, kui ekspositsioonid olid inimese ekspositsioonist ligikaudu 992 korda suuremad.

Kuna delgotsitiniibi süsteemne ekspositsioon on ebaoluline, ei ole toimet raseduse kulule oodata. Ettevaatusena on parem vältida delgotsitiniibi kasutamist raseduse ajal (vt lõik 4.6).

Sünnieelne ja -järgne areng

Suukaudselt manustatud delgotsitiniib põhjustas rottidel loote elujõulisuse vähenemist ja poegade kaalu vähenemist varasel postnataalsel perioodil inimese ekspositsioonist > 2000 korda suurematel

ekspositsioonidel. Ühelgi uuritud annusel ei olnud mõju järglaste käitumis- ja õppimisnäitajatele, suguküpsusele ega reproduktiivsusele.

Pärast suukaudset manustamist imetavatele rottidele eritus delgotsitiniib piima kontsentratsioonis, mis oli ligikaudu 3 korda suurem kui plasmas.

Kuna delgotsitiniibi süsteemne ekspositsioon imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Seetõttu võib delgotsitiniibi kasutada rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol (E 1519)
Butüülhüdroksüanisool (E 320)
Tsetostearüülalkohol
Sidrunhappemonohüdraat (E 330)
Dinaatriumedetaat
Vesinikkloriidhape (E 507) (pH reguleerimiseks)
Vedel parafiin
Makrogooltsetostearüüleeter
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast esmast avamist: 1 aasta

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lamineeritud tuub, millel on alumiiniumist piirpind ja madala tihedusega polüetüleenist sisekiht, suletud polüpropüleenist klappkorgiga.

Pakendi suurused:

- üks 15 g või 60 g tuub;
- mitmikpakend, mis sisaldab 3 tuubi (2 tuubi 15 g ja 1 tuub 60 g)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 19. september 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anzupgo 20 mg/g kreem
delgocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g kreemi sisaldab 20 mg delgocitiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: bensüülalkohol (E 1519), butüülhüdoksüanisool (E 320), tsetostearüülalkohol, sidrunhappemonohüdraat (E 330), dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape (E 507), vedel parafiin, makrogooltsetostearüüleeter, puhastatud vesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kreem

1 tuub (15 g)

1 tuub (60 g)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Anzupgo 20 mg/g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI PAPPKARP (SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Anzupgo 20 mg/g kreem
delgocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g kreemi sisaldab 20 mg delgocitiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: bensüülalkohol (E 1519), butüülhüdoksüanisool (E 320), tsetostearüülalkohol, sidrunhappemonohüdraat (E 330), dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape (E 507), vedel parafiin, makrogooltsetostearüüleeter, puhastatud vesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kreem

Mitmikpakend: 3 tuubi (2 tuubi 15 g ja 1 tuub 60 g)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1851/003 mitmikpakend, milles on 3 (2 × 15 g + 1 × 60 g) tuubi

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Anzupgo 20 mg/g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Anzupgo 20 mg/g kreem
delgocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g kreemi sisaldab 20 mg delgocitiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: bensüülalkohol (E 1519), butüülhüdroksüanisool (E 320), tsetostearüülalkohol, sidrunhappemonohüdraat (E 330), dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape (E 507), vedel parafiin, makrogooltsetostearüüleeter, puhastatud vesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kreem

1 tuub (15 g)

1 tuub (60 g)

Mitmikpakendi osa, eraldi ei müüda.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1851/003 mitmikpakend, milles on 3 (2 × 15 g + 1 × 60 g) tuubi

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Anzupgo 20 mg/g

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

TUUB, 60 g

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anzupgo 20 mg/g kreem
delgocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g kreemi sisaldab 20 mg delgocitiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: bensüülalkohol (E 1519), butüülhüdoksüanisool (E 320), tsetostearüülalkohol, sidrunhappemonohüdraat (E 330), dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape (E 507), vedel parafiin, makrogooltsetostearüüleeter, puhastatud vesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kreem

60 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1851/002 60 g
EU/1/24/1851/003 mitmikpakend, milles on 3 (2 × 15 g + 1 × 60 g) tuubi

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

TUUB, 15 g

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Anzupgo 20 mg/g kreem
delgocitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g kreemi sisaldab 20 mg delgocitiniibi.

3. ABIAINED

Abiained: bensüülalkohol (E 1519), butüülhüdoksüanisool (E 320), tsetostearüülalkohol, sidrunhappemonohüdraat (E 330), dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape (E 507), vedel parafiin, makrogooltsetostearüüleeter, puhastatud vesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kreem

15 g

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

LEO Pharma A/S (LEO logona)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1851/001 15 g
EU/1/24/1851/003 mitmikpakend, milles on 3 (2 × 15 g + 1 × 60 g) tuubi

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Anzupgo 20 mg/g kreem delgotsitiniib (*delgocitinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Anzupgo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Anzupgo kasutamist
3. Kuidas Anzupgot kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Anzupgot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Anzupgo ja milleks seda kasutatakse

Anzupgo sisaldab toimeainena delgotsitiniibi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse Janus-kinaasi inhibiitoriteks.

Anzupgot kasutatakse täiskasvanutel mõõduka kuni raske kroonilise käteekseemi raviks. Seda kasutatakse, kui kortikosteroide sisaldavad nahakreemid ei toimi piisavalt hästi või kui neid ei saa kasutada.

Anzupgo toime on suunatud erinevatele kehavalkudele (ensüümidele), mida nimetatakse Janus-kinaasideks. Selle toime seisneb nelja spetsiifilise Janus-kinaasi ensüümi aktiivsuse blokeerimises, mis aitab vähendada põletikku ja immuunvastuseid, mis põhjustavad käteekseemi. Neid protsesse maha surudes võib Anzupgo aidata parandada naha seisundit ning vähendada sügelust ja valu. See omakorda võib parandada igapäevaste tegevuste sooritamise võimekust ning aidata parandada elukvaliteeti.

2. Mida on vaja teada enne Anzupgo kasutamist

Anzupgot ei tohi kasutada

- kui olete delgotsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Anzupgo kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Lapsed ja noorukid

Ärge kasutage seda ravimit alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Anzupgo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Anzupgo kasutamine kahjustatud nahapiirkonnas samal ajal teiste ravimitega ei ole soovitatav, sest seda ei ole uuritud.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Selle ravimi mõju rasedatele ei ole teada; seetõttu on soovitatav vältida Anzupgo kasutamist, kui olete rase või arvate, et võite olla rase.

Ei ole teada, kas delgotsitiniib eritub inimese rinnapiima, kuid seda ravimit imendub organismi väga väheses koguses. Seega ei ole oodata ohtu lapsele ja Anzupgot võib kasutada imetamise ajal.

Kui aga toidate last rinnaga, peate hoolikalt vältima ravimi kokkupuudet oma rinnanibu või muu piirkonnaga, kust imik võib seda söömise ajal alla neelata.

Last hooldades tuleb vahetult pärast Anzupgo pealekandmist hoolikalt vältida ka käe kokkupuudet lapse nahaga. See on ettevaatusabinõu, et piirata imiku asjatut kokkupuudet selle ravimiga. Kreemi juhuslikul ülekandmisel imiku nahale võib selle ära pühkida.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Anzupgo sisaldab bensüülalkoholi, butüülhüdrosüaanisooli ja tsetostearüülalkoholi

Ravim sisaldab 10 mg bensüülalkoholi (E 1519) ühes grammis. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone või kerget paikset ärritust.

Butüülhüdrosüaanisool (E 320) võib põhjustada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

Tsetostearüülalkohol võib tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti).

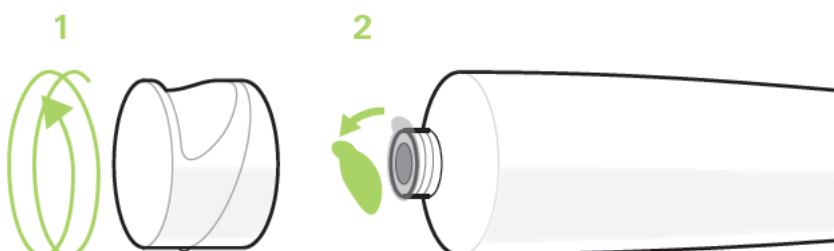
3. Kuidas Anzupgot kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Anzupgo on ette nähtud kasutamiseks üksnes nahal. Vältige selle sattumist silma, suhu või ninna. Kui kreem satub neisse piirkondadesse, pühkige see põhjalikult ära ja/või loputage kreem veega ära.

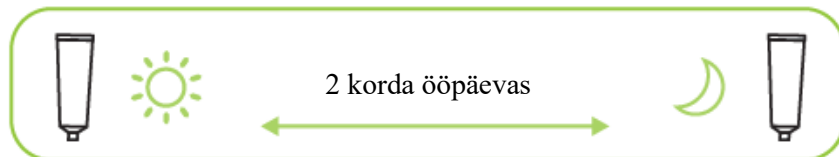
Enne esmakordset kasutamist

1. Keerake kork ära.
2. Tõmmake ära tuubi peal olev kaitsekiht. Keerake kork tagasi peale.



Annus ja manustamisviis

- Vältige teiste toodete, näiteks kreemide või salvide kandmist nahale vahetult enne või pärast Anzupgo kasutamist.
- Kandke kaks korda ööpäevas õhuke kiht Anzupgot käte ja randmete kahjustatud piirkonnale. Veenduge, et nahk oleks puhas ja kuiv.



Kui keegi teine kannab seda ravimit teie nahale, peab ta pärast pealekandmist käsi pesema.

Kui kaua peate Anzupgot kasutama

- Te peate kasutama Anzupgot seni, kuni teie nahk on muutunud puhtaks või peaaegu puhtaks või vastavalt arsti juhistele.
- Kui kroonilise käteekseemi nähud või sümptomid tekivad uuesti, võite vastavalt arsti juhistele alustada uuesti Anzupgo kasutamist.
- Kui teil pärast 12 nädalat kestnud ravi Anzupgoga paranemist ei teki, pidage nõu oma arstiga.

Kui te kasutate Anzupgot rohkem, kui ette nähtud

Kui kandsite peale liiga palju Anzupgot, pühkige liigne kogus ära.

Kui te unustate Anzupgot kasutada

Kui te unustate kreemi ettenähtud ajal peale kanda, tehke seda niipea, kui see teile meenub, ja seejärel jätkake tavapärase ajakavaga. Ärge kandke kreemi peale rohkem kui kaks korda ööpäevas.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Anzupgo kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Manustamiskoha reaktsioonid (st valu, sügelus, punetus ja kipitus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Anzupgot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud tuubil ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.

Tuub tuleb hävitada 1 aasta pärast esmakordset avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Anzupgo sisaldab

- Toimeaine on delgotsitiniib. Üks gramm kreemi sisaldab 20 mg delgotsitiniibi (*delgocitinibum*).
- Teised koostisosad on bensüülalkohol (E 1519), butüülhüdroksüanisool (E 320), tsetostearüülalkohol, sidrunhappemonohüdraat (E 330), dinaatriumedetaat, vesinikkloriidhape (E 507) (pH reguleerimiseks), vedel parafiin, makrogooltsetostearüüleeter ja puhastatud vesi (vt lõik 2 „Anzupgo sisaldab bensüülalkoholi, butüülhüdroksüanisooli ja tsetostearüülalkoholi“),

Kuidas Anzupgo välja näeb ja pakendi sisu

Anzupgo on valge kuni pruunikas kreem.

Anzupgo on müügil tuubides, mis sisaldavad 15 või 60 grammi kreemi, või mitmikpakendites, mis sisaldavad 3 tuubi (2 tuubi, igas 15 g, ja 1 tuub, mis sisaldab 60 g). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.