

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Anzupgo 20 mg/g krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram kreme sadrži 20 mg delgocitiniba (delgocitinib).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan gram kreme sadrži 10 mg benzilnog alkohola (E 1519), 0,2 mg butilhidroksianizola (E 320) i 72 mg cetilnog i stearilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema

Bijela do smečkasta krema

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Anzupgo indiciran je za liječenje umjerenog do teškog oblika kroničnog ekcema šaka (engl. *chronic hand eczema*, CHE) u odraslih u kojih primjena topikalnih kortikosteroida nije dostatna ili nije prikladna (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Anzupgo trebaju uvesti i nadzirati liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju kroničnog ekcema šaka.

Doziranje

Tanki sloj lijeka Anzupgo treba nanositi na zahvaćenu kožu šaka i zapešća dva puta dnevno sve dok koža ne bude bez simptoma ili znakova CHE-a (čista) odnosno gotovo bez simptoma ili znakova CHE-a (gotovo čista) (vidjeti dio 5.1). Krema se preporučuje primjenjivati u redovnim intervalima, približno svakih 12 sati.

U slučaju ponovne pojave znakova i simptoma CHE-a (razbuktavanje) liječenje zahvaćenih dijelova kože dva puta dnevno treba ponovno započeti prema potrebi.

Ako se nakon 12 tjedana kontinuiranog liječenja ne opazi poboljšanje, liječenje treba prekinuti.

Propuštena doza

Ako se primjena kreme propusti, treba je nanijeti što prije. Nakon toga, s primjenom treba nastaviti prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Ne preporučuje se prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Nisu provedena ispitivanja lijeka Anzupgo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega. Međutim, zbog minimalne sistemske izloženosti topikalno primijenjenom delgocitinibu ne preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Anzupgo u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Anzupgo namijenjen je samo za primjenu na koži. Tanki sloj lijeka Anzupgo nanosi se na čistu i suhu kožu zahvaćenog područja šaka i zapešća. Bolesnici moraju izbjegavati nanošenje drugih topikalnih preparata neposredno prije i poslije primjene lijeka Anzupgo (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena s emolijensima u roku od 2 sata prije i nakon primjene delgocitiniba nije ispitana.

Ako netko drugi nanosi kremu na kožu bolesnika, potrebno ga je upozoriti da nakon primjene treba oprati ruke.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima, ustima ili drugim sluznicama. U slučaju kontakta sa sluznicama, potrebno ih je temeljito isprati vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nemelanomski rak kože

Nemelanomski rak kože, prije svega karcinom bazalnih stanica, prijavljen je u bolesnika liječenih topikalnim JAK inhibitorima. U svih bolesnika preporučuju se periodički pregledi kože na mjestu primjene, osobito u onih s faktorima rizika za rak kože.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 10 mg benzilnog alkohola (E 1519) u jednom gramu kreme. Benzilni alkohol može izazvati alergijske reakcije ili blagi lokalni nadražaj.

Butilhidroksianizol

Butilhidroksianizol (E 320) može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

Cetilni i steartilni alkohol

Cetilni i steartilni alkohol može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija s topikalno ili sistemski primjenjivanim delgocitinibom (vidjeti dio 5.2 za *in vitro* ispitivanja interakcija). S obzirom na ograničeni metabolizam delgocitiniba, primjenu na ograničenoj površini tijela (šake i zapešća) i minimalnu sistemsku izloženost topikalno primijenjenom delgocitinibu, mala je mogućnost interakcije sa sistemskim terapijama.

Primjena delgocitiniba u kombinaciji s drugim topikalnim lijekovima nije ispitana te se ne preporučuje istodobna primjena na istim područjima kože.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni delgocitiniba u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Anzupgo tijekom trudnoće.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer je sistemska izloženost dojilje delgocitinibu zanemariva (vidjeti dio 5.3).

Anzupgo se može primjenjivati u razdoblju dojenja.

Kad se Anzupgo primjenjuje tijekom razdoblja dojenja, potrebno je paziti da se nakon nanošenja kreme na šake i/ili zapešća izbjegne izravni doticaj kreme s bradavicom ili okolnim područjem.

Kao mjera opreza, potrebno je paziti da se pri njezi djeteta neposredno nakon nanošenja lijeka Anzupgo na šake i/ili zapešća izbjegne izravni doticaj kreme s djetetovom kožom.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju delgocitiniba na plodnost u ljudi.

Na temelju rezultata u ženki štakora, peroralna primjena delgocitiniba rezultirala je smanjenom plodnošću pri izloženostima za koje se smatra da su dovoljno veće od izloženosti u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinke na plodnost u mužjaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Anzupgo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene (1,0 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na temelju sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Reakcije na mjestu primjene*

*vidjeti Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

U objedinjenim podacima za tri klinička ispitivanja kontrolirana vehikulumom, u 1,0 % bolesnika liječenih kremom s delgocitinibom zabilježeno je do kraja 16. tjedna 9 reakcija na mjestu primjene (uključujući bol na mjestu primjene, paresteziju na mjestu primjene, pruritus na mjestu primjene i eritem na mjestu primjene). Od tih reakcija na mjestu primjene, 8 ih je bilo blagog i 1 umjerenog oblika. Od 9 reakcija 7 ih se razvilo u prvom tjednu liječenja. Nijedna reakcija na mjestu primjene nije dovela do privremenog prekida liječenja, a medijan vremena do povlačenja iznosio je 3 dana.

Stopa reakcija na mjestu primjene bila je niža u dugoročnom produžetku ispitivanja (0,56 događaja na 100 bolesnik-godina promatranja) nego u 16-tjednim kliničkim ispitivanjima kontroliranim vehikulumom (4,11 događaja na 100 bolesnik-godina promatranja).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nakon topikalne primjene lijeka Anzupgo ne očekuju se sistemski znakovi predoziranja zbog minimalne sistemske apsorpcije delgocitiniba. Ako se nanese previše kreme, suvišna krema može se obrisati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali dermatološki pripravci, lijekovi protiv dermatitisa, isključujući kortikosteroide, ATK oznaka: D11AH11

Mehanizam djelovanja

Delgocitinib je inhibitor svih Janus kinaza (JAK) koji cilja na aktivnost sva četiri člana porodice JAK enzima koju čine JAK1, JAK2, JAK3 i tirozin kinaza 2 (TYK2) na način ovisan o koncentraciji.

U ljudskim stanicama inhibicija puta JAK-STAT delgocitinibom smanjuje signalizaciju nekoliko proupalnih citokina (uključujući interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, faktor stimulacije kolonije granulocita i makrofaga (engl. *Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor*, GM-

CSF) i interferona (IFN)- α) čime se snižavaju imunosni i upalni odgovori u stanicama važnima u patologiji CHE-a.

Farmakodinamički učinci

U detaljnom ispitivanju QT intervala u zdravih ispitanika nije primijećen učinak na produljenje QTc intervala peroralno primijenjenog delgocitiniba u jednokratnim dozama do 12 mg (približno 200 puta više od izloženosti u ljudi nakon topikalne primjene na temelju vrijednosti C_{max}). Stoga se ne očekuje da će Anzupgo utjecati na srčanu repolarizaciju u uvjetima kliničke primjene.

Ispitivanja sigurnosti dermalne primjene

Klinička ispitivanja u zdravih ispitanika pokazala su da krema s delgocitinibom nije prouzročila fototoksične ili fotoalergične kožne reakcije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost kreme s delgocitinibom procijenjene su u dva glavna randomizirana, dvostruko slijepa, vehikulumom kontrolirana ispitivanja sličnog ustroja (DELTA 1 i DELTA 2). CHE je definiran kao ekcem šaka koji je trajao dulje od 3 mjeseci ili se ponovno javio dva ili više puta unutar posljednjih 12 mjeseci. U ispitivanja je bilo uključeno 960 bolesnika u dobi od 18 i više godina s umjerenim do teškim oblikom CHE-a definiranim prema Općoj procjeni ispitivača za kronični ekcem šaka (engl. *Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema*, IGA-CHE) kao ocjena 3 ili 4 (umjereni ili teški oblik) (vidjeti tablicu 2), s time da je prema dnevniku simptoma za ekcem šaka (engl. *Hand Eczema Symptom Diary*, HESD) rezultat za svrbež na početku ispitivanja trebao biti ≥ 4 boda. U podobnih bolesnika prethodni odgovor na topikalne kortikosteroide nije bio dostatan ili u njih primjena topikalnih kortikosteroida nije bila preporučljiva (npr. zbog značajnih nuspojava ili sigurnosnih rizika).

Tablica 2: Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE)

Težina prema ljestvici IGA-CHE	Ocjena prema ljestvici IGA-CHE	Znak i intenzitet
Bez simptoma ili znakova (čisto)	0	Nema znakova eritema, ljuštenja, hiperkeratoze/lihenifikacije, vezikulacije, edema ili fisura
Gotovo bez simptoma i znakova (gotovo čisto)	1	Jedva primjetan eritem Nema znakova ljuštenja, hiperkeratoze/lihenifikacije, vezikulacije, edema ili fisura
Blagi oblik	2	Najmanje jedno od sljedećeg: • Slabo, ali definitivno prisutan eritem (ružičast) • Slabo, ali definitivno prisutno ljuštenje (uglavnom tanke ljuskice) • Blaga, ali definitivno prisutna hiperkeratoza/lihenifikacija i najmanje jedno od sljedećeg: • Razasute vezikule, bez erozije • Jedva opipljiv edem • Površinske fisure
Umjereni oblik	3	Najmanje jedno od sljedećeg: • Jasno primjetan eritem (zagasito crven) • Jasno primjetno ljuštenje (deblje ljuske) • Jasno primjetna hiperkeratoza/lihenifikacija i najmanje jedno od sljedećeg: • Grupirane vezikule, bez vidljive erozije • Definitivno prisutan edem • Definitivno prisutne fisure
Teški oblik	4	Najmanje jedno od sljedećeg: • Izražen eritem (tamno ili svijetlo crven) • Izraženo i debelo ljuštenje • Izražena hiperkeratoza/lihenifikacija i najmanje jedno od sljedećeg: • Vrlo gusto grupirane vezikule s erozijom • Izražen edem • Jedna ili više dubokih fisura

U ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2 bolesnici su na zahvaćena područja kože šaka i zapešća nanosili ili kremu s delgocitinibom od 20 mg/g ili kremu s vehikulumom, dva puta dnevno u trajanju od 16 tjedana. Svi bolesnici koji su završili sudjelovanje u dva glavna ispitivanja bili su podobni za uključenje u dugoročni produžetak ispitivanja DELTA 3.

Mjere ishoda

U ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2, primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su prema rezultatu IGA-CHE postigli uspjeh liječenja (engl. *treatment success*, IGA-CHE TS), što je prema ljestvici IGA-CHE definirano kao ocjena 0 (bez simptoma ili znakova) ili 1 (gotovo bez simptoma i znakova: samo jedva primjetan eritem) s poboljšanjem u 16. tjednu u odnosu na početak od najmanje 2 koraka. Instrumentom IGA-CHE ocjenjuje se težina ispitanikove opće bolesti, a temelji se na ljestvici od 5 bodova u rasponu od 0 (bez simptoma ili znakova) do 4 (teški oblik).

Dodatni ishodi djelotvornosti uključivali su indeks težine ekcema šaka (engl. *Hand Eczema Severity Index*, HECSI) i podatke dnevnika HESD u različitim vremenskim točkama. Rezultat HECSI ocjenjuje težinu šest kliničkih znakova (eritem, infiltraciju/papulaciju, vezikule, fisure, ljuštenje i edem) i opseg

lezija na svakoj od pet regija šake (vrhovi prstiju, prsti, dlan, hrbat i zapešće). HESD je instrument za dnevnu samoprocjenu bolesnika (engl. *patient-reported outcome*, PRO) od 6 stavki, a izrađen je kako bi se procijenila najgora težina znakova i simptoma CHE-a (svrbež, bol, ispucalost, crvenilo, suhoća i ljuštenje) na temelju brojčane ocjenske ljestvice od 11 bodova.

Početne karakteristike

U svim skupinama uključenima u ispitivanja DELTA 1 i DELTA 2 srednja dob iznosila je 44,1 godinu, 7,6 % bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina, 64,4 % bile su žene, 90,4 % bolesnika bili su bijelci, 3,5 % Azijati, a 0,7 % crnci. Učestalost CHE-a prema glavnom podtipu bila je 35,9 % za atopijski ekcem šaka; 21,5 % za hiperkerotični ekcem; 19,6 % za iritativni kontaktni dermatitis; 13,9 % za alergijski kontaktni dermatitis; 9,1 % za vezikularni ekcem šaka (pomfoliks) te 0,1 % za kontaktnu urtikariju/kontaktni dermatitis uzrokovan proteinima. U ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2 ukupno 71,6 % bolesnika imalo je prema ljestvici IGA-CHE na početku ocjenu 3 (umjereni oblik CHE-a), a 28,4 % ocjenu 4 (teški oblik CHE-a). Srednja vrijednost početnog rezultata za dermatološki indeks kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) iznosila je 12,5, rezultat HECSI iznosio je 71,6, a rezultat HESD 7,1. Srednje vrijednosti rezultata dobivenih dnevnikom HESD za svrbež i bol iznosile su 7,1 odnosno 6,7.

Klinički odgovor

DELTA 1 i DELTA 2

U ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2 statistički značajno veći udio bolesnika randomiziranih da primjenjuje kremu s delgocitinibom postigao je u 16. tjednu primarnu mjeru ishoda za IGA-CHE TS u usporedbi s bolesnicima koji su primjenjivali vehikulum. Rezultati primarne i najrelevantnijih sekundarnih mjera ishoda kontroliranih za multiplicitet prikazani su u tablici 3. Slika 1 prikazuje udio bolesnika koji su u ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2 tijekom vremena postigli poboljšanje rezultata HESD za svrbež ≥ 4 boda i poboljšanje rezultata HESD za bol ≥ 4 boda.

Tablica 3. Rezultati djelotvornosti kreme s delgocitinibom u 16. tjednu u ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N = 325)	Vehikulum (N = 162)	Delgocitinib (N = 313)	Vehikulum (N = 159)
IGA-CHE TS, % bolesnika s odgovorom ^a	19,7 [#]	9,9	29,1 [§]	6,9
HECSI-90, % bolesnika s odgovorom ^{a, b}	29,5 [§]	12,3	31,0 [§]	8,8
HECSI-75, % bolesnika s odgovorom ^{a, c}	49,2 [§]	23,5	49,5 [§]	18,2
HECSI, LS srednja vrijednost % promjene u odnosu na početak (± SE) ^d	-56,5 [§] (± 3,4)	-21,2 (± 4,8)	-58,9 [§] (± 3,2)	-13,4 (± 4,5)
HESD za svrbež poboljšanje ≥ 4 boda, % bolesnika s odgovorom ^{a, e}	47,1 [§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2 [§] (146/309)	19,9 (31/156)
HESD za bol poboljšanje ≥ 4 boda, % bolesnika s odgovorom ^{a, e}	49,1 [§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6 [§] (143/294)	22,7 (32/141)
HESD, poboljšanje ≥ 4 boda, % bolesnika s odgovorom ^{a, e}	47,2 [§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5 [§] (137/308)	20,9 (32/153)

#p < 0,01; §p < 0,001

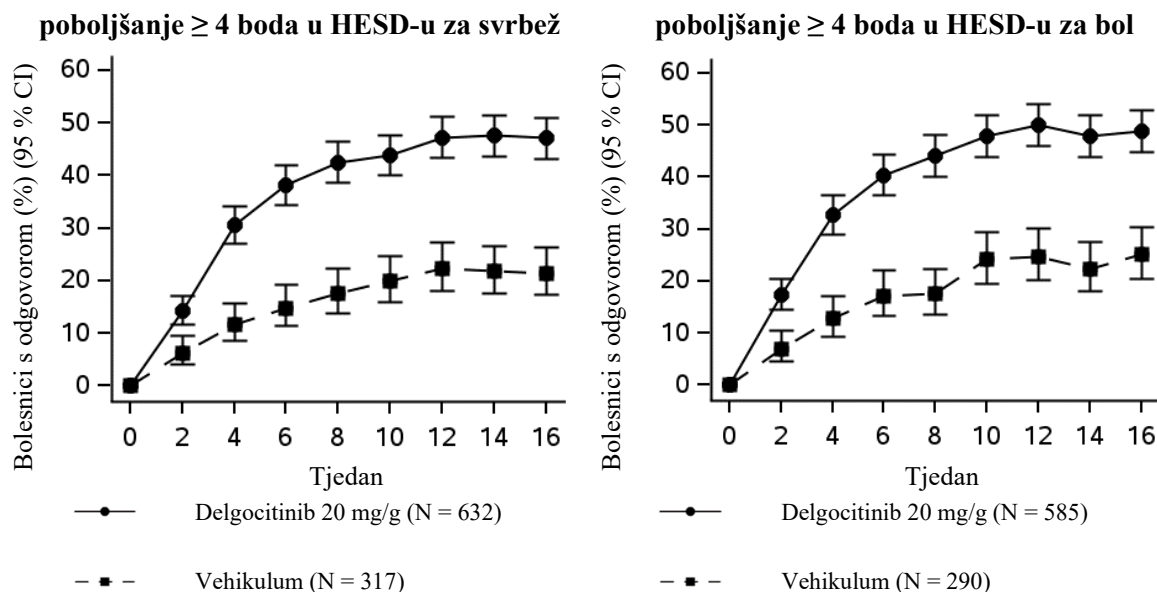
Sve p-vrijednosti bile su statistički značajne naspram vehikuluma, prilagođene za multiplicitet.

Kratice: LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; N = broj bolesnika u potpunom skupu za analizu (svi bolesnici koji su randomizirani i kojima je primijenjena doza); SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

- Podaci dobiveni nakon započete primjene terapije za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue treatment*), nakon trajnog prekida liječenja ili podaci koji su nedostajali smatrali su se „bez odgovora“.
- Bolesnici s odgovorom HECSI-90 bili su oni u kojih se rezultat HECSI poboljšao ≥ 90 % u odnosu na početak.
- Bolesnici s odgovorom HECSI-75 bili su oni u kojih se rezultat HECSI poboljšao ≥ 75 % u odnosu na početak.
- Podaci dobiveni nakon započete terapije za hitno ublažavanje simptoma, nakon trajnog prekida liječenja ili podaci koji su nedostajali smatrali su se „bez odgovora“ i dalje su se u analizama koristile imputacije najlošijih zabilježenih vrijednosti (engl. *worst observation carried forward*).
- Na temelju broja bolesnika u kojih je početna vrijednost bila ≥ 4 (ljestvica 0 - 10).

U oba ispitivanja, DELTA 1 i DELTA 2, statistički značajno veći udio bolesnika liječenih kremom s delgocitinibom postigao je IGA-CHE TS i poboljšanje u rezultatu HESD-a ≥ 4 boda već u 4. tjednu u usporedbi s bolesnicima koji su primjenjivali vehikulum. Statistički značajno veći udio bolesnika liječenih kremom s delgocitinibom postigao je HECSI-75 u 8. tjednu u usporedbi s primjenom vehikuluma.

Slika 1. Udio bolesnika koji su s vremenom postigli poboljšanje rezultata HESD-a za svrbež ≥ 4 boda i poboljšanje HESD-a za bol ≥ 4 boda – objedinjeni podaci ispitivanja DELTA 1 i DELTA 2



CI = interval pouzdanosti (engl. *Confidence Interval*)

a. Na temelju broja bolesnika u kojih je početna vrijednost bila ≥ 4 (ljestvica 0 - 10).

Dodatni ishodi u pogledu kvalitete života / samoprocjene bolesnika

U oba ispitivanja, DELTA 1 i DELTA 2, u bolesnika liječenih kremom s delgocitinibom pokazalo se od početka ispitivanja do 16. tjedna statistički značajno veće poboljšanje u usporedbi s vehikulomom na ljestvici za ocjenu utjecaja ekcema šaka (engl. *Hand Eczema Impact Scale*, HEIS) (vidjeti tablicu 4). Ljestvica HEIS instrument je koji služi za procjenu bolesnikove percepcije utjecaja ekcema na svakodnevne aktivnosti (upotreba sapuna / sredstava za čišćenje, kućni poslovi koji uključuju močenje ruku, pranje tijela, nelagoda zbog izgleda ruku, frustracija, spavanje, rad i sposobnost držanja ili hvatanja predmeta). Na ljestvici od 5 bodova ocjenjuje se 9 stavki, pri čemu je 0 = „nimalo“ a 4 = „krajnje“ te se zatim se rezultat na ljestvici HEIS izračunava kao prosjek tih 9 stavki.

U ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2 u bolesnika liječenih kremom s delgocitinibom pokazalo se od početka ispitivanja do 16. tjedna statistički značajno veće poboljšanje u kvaliteti života povezanoj sa zdravljem mjerenoj DLQI indeksom u usporedbi s vehikulomom (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4. Rezultati za kvalitetu života / samoprocjenu bolesnika liječenih kremom s delgocitinibom u 16. tjednu u ispitivanjima DELTA 1 i DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N = 325)	Vehikulum (N = 162)	Delgocitinib (N = 313)	Vehikulum (N = 159)
HEIS, LS srednja vrijednost promjene u odnosu na početak ($\pm$ 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 srednja vrijednost promjene u odnosu na početak ($\pm$ SE) ^{a, b}	-1,46 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,86 ($\pm$ 0,08)	-1,48 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,66 ($\pm$ 0,08)
DLQI, poboljšanje $\geq$ 4 boda, % bolesnika s odgovorom ^{c, d}	74,4 [§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2 [§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§]p < 0,001

Sve p-vrijednosti bile su statistički značajne naspram vehikuluma, prilagođene za multiplicitet.

Kratice: LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; N = broj bolesnika u potpunom skupu za analizu (svi bolesnici koji su randomizirani i kojima je primijenjena doza); PDAL (engl. *proximal daily activity limitations*) = ograničenja osnovnih dnevnih aktivnosti; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

- Podaci dobiveni nakon započete primjene terapije za hitno ublažavanje simptoma, nakon trajnog prekida liječenja ili podaci koji nedostaju smatrali su se „bez odgovora“ i dalje su se u analizama koristile imputacije najlošijih zabilježenih vrijednosti.
- HEIS PDAL procjenjuje bolesnikovu sposobnost upotrebe sapuna / sredstava za čišćenje, sposobnost za obavljanje kućnih poslova i sposobnost za pranje samih sebe. Rezultat HEIS PDAL izračunava se kao prosjek 3 stavke.
- Podaci dobiveni nakon započete terapije za hitno ublažavanje simptoma, nakon trajnog prekida liječenja ili podaci koji nedostaju smatrali su se „bez odgovora“.
- Na temelju broja bolesnika u kojih je početna vrijednost bila $\geq$ 4.

Produžetak ispitivanja (DELTA 3)

Bolesnici koji su završili sudjelovanje u ispitivanju DELTA 1 ili DELTA 2 bili su podobni za uključenje u 36-tjedni otvoreni produžetak ispitivanja (DELTA 3). U ispitivanju DELTA 3, dugoročna sigurnost i djelotvornost liječenja delgocitinibom prema potrebi procijenjena je u 801 bolesnika. Bolesnici su započeli s nanošenjem kreme s delgocitinibom dva puta dnevno na zahvaćena područja kad god je ocjena prema ljestvici IGA-CHE bila $\geq$ 2 (blagi oblik ili lošiji) i prestali su s liječenjem kada je prema ljestvici IGA-CHE postignuta ocjena 0 ili 1 (bez simptoma ili znakova ili gotovo bez simptoma i znakova). Bolesnici koji su pri uključenju u ispitivanje DELTA 3 prema ljestvici IGA-CHE imali ocjenu 0 ili 1 nisu bili liječeni sve do gubitka odgovora (ocjena prema ljestvici IGA-CHE $\geq$ 2).

Udjeli bolesnika koji su postigli IGA-CHE 0 ili 1, poboljšanje HECSI-75, poboljšanje HECSI-90, poboljšanje rezultata HESD za svrbež $\geq$ 4 boda i poboljšanje rezultata HESD za bol $\geq$ 4 boda nakon početnog 16-tjednog razdoblja liječenja kremom s delgocitinibom ostali su jednaki do kraja 52. tjedna uz liječenje prema potrebi. Od 560 bolesnika randomiziranih na liječenje kremom s delgocitinibom u glavnim ispitivanjima (DELTA 1 i DELTA 2) i uključenih u ispitivanje DELTA 3, srednja vrijednost broja razdoblja liječenja iznosila je 1,5 (raspon od 0 do 6), srednja vrijednost trajanja razdoblja liječenja bila je 123 dana, a srednja vrijednost kumulativnog broja dana s odgovorom (dani s ocjenom prema ljestvici IGA-CHE 0 ili 1 u razdoblju 36-tjednog liječenja) iznosila je 46. Među bolesnicima koji su u 16. tjednu glavnih ispitivanja postigli IGA-CHE TS, srednja vrijednost kumulativnog broja dana s odgovorom iznosila je 111.

Od bolesnika randomiziranih na primjenu kreme s delgocitinibom u glavnim ispitivanjima koji su u 16. tjednu postigli IGA-CHE TS, medijan trajanja odgovora u razdoblju bez liječenja iznosio je 4 tjedna, s time da se u 28,3 % bolesnika odgovor održao najmanje 8 tjedana. Medijan vremena do ponovnog postizanja rezultata IGA-CHE 0 ili 1 nakon ponovno započetog liječenja iznosio je 8 tjedana. Od bolesnika koji uz liječenje kremom s delgocitinibom u glavnim ispitivanjima nisu postigli IGA-CHE TS u 16. tjednu, 48,1 % bolesnika postigao je prema ljestvici IGA-CHE ocjenu 0 ili 1 s nastavkom liječenja delgocitinibom u ispitivanju DELTA 3.

Ispitivanje s aktivnim komparatorom naspram alitretinoinu faze 3 (DELTA FORCE)

Djelotvornost i sigurnost primjene kreme s delgocitinibom u usporedbi s alitretinoinom procijenjena je u randomiziranom, 24-tjednom ispitivanju sa zaslijepljenim procjenjivačima, u 513 bolesnika u dobi od 18 i više godina, s teškim oblikom CHE-a definiranim prema ljestvici IGA-CHE ocjenom 4. Prikladni bolesnici imali su prethodno neodgovarajući odgovor na topikalne kortikosteroide ili kod njih primjena topikalnih kortikosteroida nije bila preporučljiva. Bolesnici su bili randomizirani na liječenje kremom s delgocitinibom u dozi od 20 mg/g primjenjivanom dva puta dnevno tijekom 16 tjedana ili kapsulama alitretinoina u dozi od 30 mg jedanput dnevno (uz mogućnost smanjenja doze na 10 mg jedanput dnevno) tijekom 12 tjedana. Liječenje se moglo nastaviti do 24 tjedna. Trajni prekid liječenja (35,9 % za alitretinoin u odnosu na 13,4 % za delgocitinib) i primjena lijekova za hitno ublažavanje simptoma (engl. *rescue medications*) (8,1 % za alitretinoin u odnosu na 4,7 % za delgocitinib) bili su češći u bolesnika liječenih alitretinoinom u odnosu na delgocitinib.

Kremom s delgocitinibom u usporedbi s alitretinoinom postignuta su statistički značajno veća poboljšanja u primarnoj mjeri ishoda, promjeni rezultata HECSI od početne vrijednosti do 12. tjedna. Također, kremom s delgocitinibom postignuta su statistički značajno veća poboljšanja i u rezultatima za HECSI-90 i IGA-CHE TS. Rezultati za primarne i najvažnije sekundarne mjere ishoda prikazani su u tablici 5.

Tablica 5 Rezultati za djelotvornost u 12. tjednu u ispitivanju DELTA FORCE – krema s delgocitinibom naspram alitretinoinu

	DELTA FORCE	
	Delgocitinib (N=250)	Alitretinoin (N=253)
HECSI, LS srednja vrijednost promjene u odnosu na početak ($\pm$ SE) ^a	-67,6 [§] ($\pm$ 3,37)	-51,5 ($\pm$ 3,36)
HECSI-90, % bolesnika s odgovorom ^{b, c}	38,6 [#] (96/249)	26,0 (65/250)
HECSI-75, % bolesnika s odgovorom ^{b, d, e}	55,4 [*] (138/249)	46,0 (115/250)
IGA-CHE TS, % bolesnika s odgovorom ^b	27,2 [#]	16,6

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Sve p-vrijednosti bile su statistički značajne naspram alitretinoinu, prilagođene za multiplicitet, osim % ispitanika s odgovorom HECSI-75, koji nisu bili mjera ishoda prilagođena za multiplicitet.

Kratice: LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata; N = broj bolesnika u potpunom skupu za analizu; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

- Podaci dobiveni nakon započete primjene terapije za hitno ublažavanje simptoma, nakon trajnog prekida liječenja ili podaci koji nedostaju smatrali su se „bez odgovora“, primjenom metode najlošijih zabilježenih vrijednosti.
- Podaci dobiveni nakon započete primjene terapije za hitno ublažavanje simptoma, nakon trajnog prekida liječenja ili podaci koji nedostaju smatrali su se „bez odgovora“.
- Bolesnici s odgovorom HECSI-90 bili su oni u kojih se rezultat HECSI poboljšao $\geq$ 90 % u odnosu na početak.
- Bolesnici s odgovorom HECSI-75 bili su oni u kojih se rezultat HECSI poboljšao $\geq$ 75 % u odnosu na početak.
- % ispitanika s odgovorom HECSI-75 nije bio mjera ishoda prilagođena za multiplicitet.

Veća poboljšanja postignuta kremom s delgocitinibom, mjerena kao srednja vrijednost promjene rezultata HECSI u usporedbi s alitretinoinom, opažena su u 1. tjednu i održala su se do kraja 24. tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja delgocitiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje kroničnog ekcema šaka (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika kreme s delgocitinibom procijenjena je u ispitivanju koje je uključivalo 15 odraslih bolesnika u dobi od 22 do 69 godina s umjerenim do teškim oblikom CHE-a. Bolesnici su na zahvaćena područja šaka i zapešća nanosili u prosjeku 0,87 g kreme s delgocitinibom od 20 mg/g dva puta dnevno tijekom 8 dana.

Geometrijska sredina (GSD) maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i površina ispod krivulje za koncentraciju i vrijeme od 0 do 12 sati (AUC_{0-12}) iznosila je 8. dana 0,46 ng/ml (1,74) odnosno 3,7 ng*h/ml (1,74). Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 8. dana. Sistemska izloženost (AUC i C_{max}) između 1. dana i 8. dana bila je slična.

Nakon primjene kreme s delgocitinibom od 20 mg/g dva puta dnevno u ispitivanju DELTA 2, geometrijska sredina koncentracije u plazmi na 113. dan, mjereno 2 - 6 sati nakon primjene, bila je 48 % niža nego 8. dana (0,11 ng/ml odnosno 0,21 ng/ml).

Relativna bioraspoloživost delgocitiniba nakon topikalne primjene iznosi približno 0,6 % u usporedbi s onom kod primjene oralnih tableta.

Distribucija

U ispitivanju *in vitro* vezanje delgocitiniba na proteine plazme iznosi od 22 do 29 %.

Biotransformacija

Budući da se delgocitinib ne metabolizira ekstenzivno, glavna komponenta u plazmi jest nepromijenjeni delgocitinib. Nakon peroralne primjene, četiri metabolita (nastala oksidacijom i konjugacijom glukuronida) otkrivena su uz vrijednost < 2 % prosječne koncentracije nepromijenjenog delgocitiniba u plazmi. Ograničeni metabolizam delgocitiniba odvija se prvenstveno putem CYP3A4/5, a u manjoj mjeri putem CYP1A1, CYP2C19 i CYP2D6.

In vitro ispitivanja interakcija

Na temelju *in vitro* podataka, delgocitinib u klinički relevantnim koncentracijama ne inhibira i ne inducira enzime citokroma P450 te ne inhibira sustave prijenosnika kao što su prijenosnici organskih aniona (OAT), polipeptidi za prijenos organskih aniona (OATP), prijenosnici organskih kationa (OCT), P-glikoprotein (P-gp), protein rezistencija raka dojke (BCRP) ili proteini ekstruzije više lijekova i toksina (MATE).

Delgocitinib je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i slabi supstrat ljudskog prijenosnika organskog kationa 2 (OCT2) i ljudskog prijenosnika organskog aniona 3 (OAT3).

Eliminacija

Delgocitinib se eliminira prvenstveno izlučivanjem putem bubrega, jer je nakon peroralne primjene 70 do 80 % ukupne doze izlučeno u urinu u nepromijenjenom obliku.

Nakon ponovljene topikalne primjene kreme s delgocitinibom procijenjeno je da prosječni poluvijek delgocitiniba iznosi 20,3 sata.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja primjene kreme s delgocitinibom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Zbog minimalne sistemske izloženosti topikalno primjenjivanog delgocitiniba i ograničenog metabolizma delgocitiniba, nije vjerojatno da bi promjene funkcije jetre utjecale na eliminaciju delgocitiniba (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetički parametri delgocitiniba analizirani su u 96 bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) u ispitivanju DELTA 2. U farmakokinetici nisu zabilježene klinički relevantne razlike u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s cjelokupnom populacijom u ispitivanjima. Zbog minimalne sistemske izloženosti nakon topikalne primjene, nije vjerojatno da će oštećenje funkcije bubrega dovesti do klinički važnih promjena u izloženosti delgocitinibu (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, fototoksičnosti, lokalne podnošljivosti, senzibilizacije kože i juvenilne toksičnosti. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza učinci su zapaženi samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalne izloženosti u ljudi nakon topikalne primjene.

Kancerogenost

U 2-godišnjem ispitivanju dermalne kancerogenosti u miševa nisu opažene lokalne ili sistemske neoplastične promjene povezane s primjenom lijeka (pri izloženostima do približno 600 puta većim od izloženosti u ljudi na temelju AUC-a).

Plodnost i rani embrionalni razvoj

Peroralna primjena delgocitiniba nije rezultirala učincima na plodnost pri bilo kojoj razini doze procjenjivanoj u mužjaka štakora (pri izloženostima približno 1700 puta većim od izloženosti u ljudi). U ženki štakora, peroralna primjena delgocitiniba rezultirala je učincima na plodnost u ženki (niži indeks plodnosti, manji broj žutih tijela i implantacija) pri izloženostima približno 5800 puta većim od izloženosti u ljudi. Postimplantacijski gubici i smanjenje broja živih embrija zabilježeni su pri izloženostima približno 432 odnosno 1000 puta većim od izloženosti u ljudi.

Embriofetalni razvoj

Peroralna primjena delgocitiniba nije rezultirala štetnim učincima na fetus u štakora ili kunića pri izloženostima približno 120 odnosno 194 puta većim od izloženosti u ljudi. Teratogeni učinci nisu opaženi ni pri jednoj dozi ispitivanoj u štakora ili kunića (pri izloženostima približno 1400 odnosno 992 puta većim od izloženosti u ljudi).

U štakora su smanjenja fetalne težine i skeletne varijacije opažena pri izloženostima približno 512 puta većim od izloženosti u ljudi, a tendencija prema povećanom postimplantacijskom gubitku opažena je pri izloženostima približno 1400 puta većim od izloženosti u ljudi. U kunića su povećanje postimplantacijskog gubitka, smanjeni broj živih fetusa i tendencija prema smanjenju fetalne težine opaženi pri izloženostima približno 992 puta većim od izloženosti u ljudi.

Budući da je sistemska izloženost delgocitinibu zanemariva, ne očekuju se učinci tijekom trudnoće. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu delgocitiniba tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Prenatalni i postnatalni razvoj

Peroralna primjena delgocitiniba rezultirala je u štakora smanjenom vijabilnošću fetusa i smanjenom težinom mladunaca tijekom ranog postnatalnog razdoblja pri izloženostima > 2000 puta većim od

izloženosti u ljudi. Pri procjenama ponašanja, učenja, spolnog sazrijevanja ili sposobnosti reprodukcije u potomaka, nisu zabilježeni učinci ni kod jedne ispitivane doze.

Nakon peroralne primjene štakoricama u laktaciji, deglocitinib se izlučivao u mlijeko u koncentracijama približno 3 puta većim od onih u plazmi.

Ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer je sistemska izloženost dojilje delgocitinibu zanemariva. Stoga se delgocitinib smije primjenjivati u razdoblju dojenja (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Benzilni alkohol (E 1519)
Butilhidroksianizol (E 320)
Cetilni i stearilni alkohol
Citratna kiselina hidrat (E 330)
Dinatrijev edetat
Kloridna kiselina (E 507) (za prilagodbu pH)
Tekući parafin
Makrogolcetilsteareter
Pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja: 1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Laminirana tuba s aluminijskim zaštitnim slojem i unutarnjim slojem od polietilena niske gustoće, zatvorena poklopcem s preklopnom kapicom.

Veličine pakiranja:

- 1 tuba od 15 g ili 60 g
- višestruko pakiranje koje sadrži 3 tube (2 tube od 15 g i 1 tubu od 60 g)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g kreme sadrži 20 mg delgocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetilni i stearilni alkohol, citratna kiselina hidrat (E 330), dinatrijev edetat, kloridna kiselina (E 507), tekući parafin, makrogolcetilstearetiler, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema

1 tuba (15 g)

1 tuba (60 g)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Anzupgo 20 mg/g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g kreme sadrži 20 mg delgocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetilni i stearyl alkohol, citratna kiselina hidrat (E 330), dinatrijev edetat, kloridna kiselina (E 507), tekući parafin, makrogolcetilstearileter, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema

Višestruko pakiranje: 3 tube (2 tube od 15 g i 1 tuba od 60 g)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1851/003

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) tube

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Anzupgo 20 mg/g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g kreme sadrži 20 mg delgocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetilni i stearyl alkohol, citratna kiselina hidrat (E 330), dinatrijev edetat, kloridna kiselina (E 507), tekući parafin, makrogolcetilstearileter, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema

1 tuba (15 g)

1 tuba (60 g)

Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne prodaje se odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1851/003

Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) tube

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Anzupgo 20 mg/g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**TUBA, 60 g****1. NAZIV LIJEKA**

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g kreme sadrži 20 mg delgocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetilni i stearilni alkohol, citratna kiselina hidrat (E 330), dinatrijev edetat, kloridna kiselina (E 507), tekući parafin, makrogolcetilstearileter, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema

60 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1851/002 60 g
EU/1/24/1851/003 Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) tube

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

TUBA, 15 g

1. NAZIV LIJEKA

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 g kreme sadrži 20 mg delgocitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: benzilni alkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetilni i stearilni alkohol, citratna kiselina hidrat (E 330), dinatrijev edetat, kloridna kiselina (E 507), tekući parafin, makrogolcetilstearileter, pročišćena voda.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Krema

15 g

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za kožu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

LEO Pharma A/S (kao LEO logo)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1851/001 15 g
EU/1/24/1851/003 Višestruko pakiranje koje sadrži 3 (2 x 15 g + 1 x 60 g) tube

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Anzupgo 20 mg/g krema delgocitinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Anzupgo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Anzupgo
3. Kako primjenjivati Anzupgo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Anzupgo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Anzupgo i za što se koristi

Anzupgo sadrži djelatnu tvar delgocitinib. Delgocitinib pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori Janus kinaze.

Anzupgo se koristi za liječenje odraslih s umjerenim do teškim oblikom kroničnog ekcema šaka. Upotrebljava se kada kreme za kožu s kortikosteroidima ne djeluju dovoljno dobro ili se ne mogu primijeniti.

Anzupgo djeluje na različite proteine (enzime) u organizmu koji se nazivaju Janus kinaze. Djeluje tako što blokira aktivnost četiriju specifičnih enzima, Janus kinaza, što pomaže u smanjenju upale i imunskih odgovora koji uzrokuju ekcem na šakama. Suzbijanjem odvijanja tih procesa, Anzupgo može pomoći u poboljšavanju stanja kože i smanjiti svrbež i bol. To, zauzvrat, može povećati sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i poboljšati kvalitetu života.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Anzupgo

Nemojte primjenjivati Anzupgo

- ako ste alergični na delgocitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Anzupgo.

Djeca i adolescenti

Nemojte primjenjivati ovaj lijek u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije ispitan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Anzupgo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne preporučuje se nanošenje lijeka Anzupgo na zahvaćenu kožu istodobno s drugim lijekovima jer to još nije ispitano.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Učinci ovoga lijeka na trudnice nisu poznati; stoga je poželjno izbjegavati primjenu lijeka Anzupgo ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Nije poznato prelazi li delgocitinib u majčino mlijeko, no samo se vrlo male količine ovog lijeka apsorbiraju u organizmu. Stoga se ne očekuje rizik za dijete i Anzupgo se može primjenjivati u razdoblju dojenja.

Međutim, ako dojite, potrebno je paziti da ovaj lijek ne dođe u kontakt s bradavicom ili drugim dijelom tijela s kojeg ga dijete može unijeti tijekom hranjenja.

Pri njezi djeteta, trebate paziti i da neposredno nakon primjene lijeka Anzupgo izbjegavate doticaj ruke s kožom djeteta. To je mjera opreza kako bi se ograničilo svako nepotrebno izlaganje djeteta ovom lijeku. U slučaju nehotičnog prijenosa kreme na djetetovu kožu, kremu možete obrisati.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek imati ikakav utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Anzupgo sadrži benzilni alkohol, butilhidroksianizol i cetilni i stearyl alkohol

Ovaj lijek sadrži 10 mg benzilnog alkohola (E 1519) u jednom gramu. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije ili blagi lokalni nadražaj.

Butilhidroksianizol (E 320) može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

Cetilni i stearyl alkohol može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

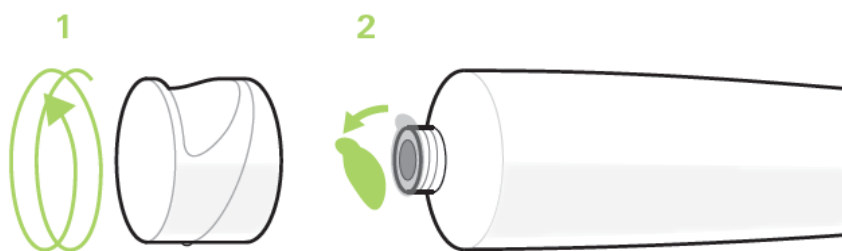
3. Kako primjenjivati Anzupgo

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Anzupgo je namijenjen samo za primjenu na koži. Izbjegavajte da dođe u kontakt s očima, ustima ili nosom. Ako krema dospije na neko od tih područja, temeljito obrišite i/ili isperite kremu vodom.

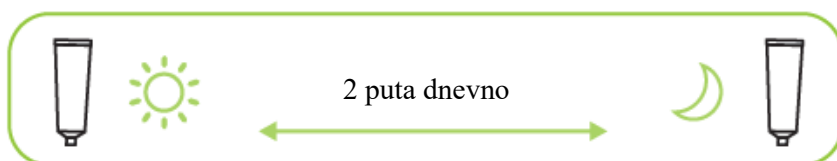
Prije prve primjene

1. Odvrnite poklopac.
2. Odlijepite zaštitni pokrov na otvoru vrha tube. Vratite i ponovno zavrните poklopac.



Doza i način primjene

- Izbjegavajte nanošenje drugih proizvoda kao što su kreme ili masti/ulja na kožu neposredno prije ili poslije primjene lijeka Anzupgo.
- Nanesite tanki sloj lijeka Anzupgo na zahvaćeno područje šaka i zapešća dva puta dnevno. Pobrinite se da vam koža bude čista i suha.



Ako Vam kremu nanosi neka druga osoba, ona nakon primjene treba oprati ruke.

Koliko dugo trebate primjenjivati lijek Anzupgo

- Anzupgo morate primjenjivati na kožu sve dok ne postane bez simptoma i znakova ili gotovo bez simptoma i znakova, ili kako Vam je rekao liječnik.
- Ako Vas liječnik tako uputi, liječenje lijekom Anzupgo možete ponovno započeti ako se znakovi ili simptomi kroničnog ekcema šaka opet pojave.
- Ako nema nikakvog poboljšanja nakon 12 tjedana primjene lijeka Anzupgo, obratite se liječniku.

Ako primijenite više lijeka Anzupgo nego što ste trebali

Ako ste primijenili previše lijeka Anzupgo, obrišite višak.

Ako ste zaboravili primijeniti Anzupgo

Ako ste zaboravili primijeniti kremu u planirano vrijeme, učinite to čim se sjetite, a zatim nastavite primjenjivati prema uobičajenom rasporedu. Nemojte nanositi kremu više od dva puta dnevno.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kod primjene lijeka Anzupgo zabilježene su sljedeće nuspojave:

Česte (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu primjene (tj. bol, svrbež, crvenilo i trnci)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Anzupgo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na tubi i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne zamrzavati.

Tubu treba baciti 1 godinu nakon prvog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Anzupgo sadrži

- Djelatna tvar je delgocitinib. Jedan gram kreme sadrži 20 mg delgocitiniba.
- Drugi sastojci su benzilni alkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetilni i stearylni alkohol, citratna kiselina hidrat (E 330), dinatrijev edetat, kloridna kiselina (E 507) (za prilagodbu pH), tekući parafin, makrogolcetilstearylster i pročišćena voda (pogledajte dio 2. „Anzupgo sadrži benzilni alkohol, butilhidroksianizol i cetilni i stearylni alkohol“).

Kako Anzupgo izgleda i sadržaj pakiranja

Anzupgo je bijela do smečkasta krema.

Anzupgo je dostupan u tubama koje sadrže 15 ili 60 grama kreme ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 3 tube; 2 tube od 15 g i 1 tubu od 60 g. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.

Τηλ: +357 2537 1056

Latvija

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

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

Sverige

LEO Pharma AB

Tel: +46 40 3522 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.