

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Anzupgo 20 mg/g creme

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada grama de creme contém 20 mg de delgocitinib.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada grama de creme contém 10 mg de álcool benzílico (E 1519), 0,2 mg de butil-hidroxianisol (E 320) e 72 mg de álcool cetoestearílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Creme

Creme branco a acastanhado

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Anzupgo é indicado para o tratamento do eczema da mão crónico (EMC) moderado a grave em adultos para os quais os corticosteroides tópicos são inadequados ou inapropriados (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Anzupgo deve ser iniciado e supervisionado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento do eczema da mão crónico.

#### Posologia

Deve ser aplicada uma camada fina de Anzupgo, duas vezes por dia, na pele afetada das mãos e dos pulsos até a pele ficar sem lesões ou quase sem lesões (ver secção 5.1). É recomendável aplicar o creme em intervalos regulares, com um espaçamento de aproximadamente 12 horas.

Em caso de recorrência dos sinais e sintomas de EMC (surtos), deve ser reiniciado, conforme necessário, o tratamento, duas vezes por dia, das áreas afetadas.

O tratamento deve ser descontinuado, se não for observada qualquer melhoria após 12 semanas de tratamento contínuo.

#### Dose em falta

Se tiver falhado uma aplicação, o creme deve ser aplicado assim que for possível. A partir daí, as aplicações devem ser retomadas na hora marcada habitual.

## Populações especiais

### *Doentes idosos*

Não é recomendado qualquer ajuste da dose para doentes idosos.

### *Compromisso hepático e renal*

Não foram realizados estudos com Anzupgo em doentes com compromisso hepático ou renal grave. No entanto, devido à mínima exposição sistémica de delgocitinib aplicado por via tópica, não é recomendado um ajuste da dose (ver secção 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Anzupgo em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

Anzupgo destina-se apenas a uso cutâneo. Deve ser aplicada uma camada fina de Anzupgo na pele limpa e seca das áreas afetadas das mãos e dos pulsos. Os doentes devem evitar aplicar outros produtos tópicos imediatamente antes e depois da aplicação de Anzupgo (ver secção 4.5). A coaplicação com emolientes 2 horas antes e após a aplicação de delgocitinib não foi estudada.

Se outra pessoa aplicar o creme no doente, esta deverá lavar as mãos após a aplicação.

O contacto com os olhos, a boca ou outras membranas mucosas deve ser evitado. Se ocorrer contacto com as membranas mucosas, lavar bem com água.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Cancro de pele não-melanoma

Foram notificados cancros de pele não-melanoma (CPNM), predominantemente carcinoma basocelular, em doentes tratados com inibidores das JAK tópicos. É recomendada examinação cutânea periódica em todos os doentes, particularmente nos que têm fatores de risco para cancro da pele,

### Excipientes com efeito conhecido

#### *Álcool benzílico*

Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico (E 1519) em cada grama de creme. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas ou irritação local ligeira.

#### *Butil-hidroxianisol*

O butil-hidroxianisol (E 320) pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

#### *Álcool cetosteárilico*

O álcool cetosteárilico pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contacto).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos clínicos de interação com delgocitinib administrado por via tópica ou sistémica (ver secção 5.2 para obter informação sobre estudos de interação *in vitro*). Dado o metabolismo limitado de delgocitinib, a aplicação numa área de superfície corporal limitada (mãos e

pulsos) e a exposição sistémica mínima de delgocitinib aplicado por via tópica, existe um baixo potencial para interação com tratamentos sistémicos.

Delgocitinib não foi avaliado em combinação com outros medicamentos tópicos e a coaplicação nas mesmas áreas de pele não é recomendada.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados (menos de 300 gravidezes) sobre a utilização de delgocitinib em mulheres grávidas.

Estudos realizados em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Anzupgo durante a gravidez.

##### Amamentação

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados porque a exposição sistémica da mulher a amamentar ao delgocitinib é desprezável (ver secção 5.3).

Anzupgo pode ser utilizado durante a amamentação.

Quando Anzupgo for utilizado durante a amamentação, deve-se ter cuidado para evitar o contacto direto com o mamilo ou a área envolvente depois de aplicar o creme nas mãos e/ou nos pulsos.

Como medida de precaução, deve-se ter cuidado para evitar o contacto direto com a pele, ao tomar conta de um bebé imediatamente após a aplicação de Anzupgo nas mãos e/ou nos pulsos.

##### Fertilidade

Não há dados em humanos sobre o efeito de delgocitinib na fertilidade.

Com base nos resultados em ratos fêmea, a administração oral de delgocitinib resultou numa fertilidade reduzida a níveis de exposição considerados suficientemente superiores à exposição em humanos (ver secção 5.3).

Os estudos em animais não indicaram efeitos no que respeita à fertilidade em machos.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Anzupgo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram reações no local da aplicação (1,0%).

##### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 1 lista as reações adversas que foram observadas nos estudos clínicos. As reações adversas são apresentadas por classe de sistemas de órgãos segundo o MedDRA e por frequência usando as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabela 1 Reações adversas**

| Classe de sistemas de órgãos                               | Frequência | Reação adversa                 |
|------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------|
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Frequente  | Reações no local de aplicação* |

\*ver Descrição de reações adversas selecionadas.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Reações no local de aplicação*

No grupo de três estudos clínicos controlados com veículo ao longo de 16 semanas, foram notificadas 9 reações no local de aplicação (incluindo dor no local de aplicação, parestesia no local de aplicação, prurido no local de aplicação e eritema no local de aplicação) em 1,0% dos doentes tratados com delgocitinib em creme. 8 reações no local de aplicação foram ligeiras e 1 foi moderada em termos de gravidade. 7 de 9 ocorreram na primeira semana de tratamento. Nenhuma das reações no local de aplicação resultou na interrupção do tratamento e o tempo mediano para a resolução foi de 3 dias.

A taxa de acontecimentos das reações no local de aplicação no estudo de extensão de longo prazo (0,56 acontecimentos por 100 anos-doentes de observação) foi mais baixa do que nos estudos clínicos controlados com veículo de 16 semanas (4,11 acontecimentos por 100 anos-doentes de observação).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Não são esperados sinais sistémicos de sobredosagem após a aplicação tópica de Anzupgo devido à absorção sistémica mínima de delgocitinib. Se tiver sido aplicado demasiado creme, o excesso pode ser limpo.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outras preparações dermatológicas, agentes para dermatite, excluindo corticosteroides, código ATC: D11AH11

#### Mecanismo de ação

Delgocitinib é um pan-inibidor de Janus quinases (JAK) que visa a atividade de todos os quatro membros da família de enzimas JAK, composta por JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2), de uma forma dependente da concentração.

Em células humanas, a inibição da via de sinalização JAK-STAT pelo delgocitinib atenua a sinalização de várias citocinas pró-inflamatórias (incluindo interleucina [IL]-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos [*Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF] e interferão [IFN]- $\alpha$ ), regulando negativamente as respostas imunes e inflamatórias em células relevantes para a patologia do EMC.

## Efeitos farmacodinâmicos

Num estudo rigoroso do QT em indivíduos saudáveis, não houve qualquer indicação de um efeito prolongador do QTc de delgocitinib administrado por via oral em doses únicas de até 12 mg (aproximadamente 200 vezes a exposição em humanos após a aplicação tópica, com base na  $C_{max}$ ). Assim, não é esperado que Anzupgo afete a repolarização cardíaca sob condições de utilização clínica.

## Estudos de segurança dérmica

Os estudos clínicos em indivíduos saudáveis demonstraram que delgocitinib em creme não causou reações cutâneas fototóxicas ou reações cutâneas fotoalérgicas.

## Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia de delgocitinib em creme foram avaliadas em dois estudos principais aleatorizados, com dupla ocultação e controlados com veículo de desenho similar (DELTA 1 e DELTA 2). O EMC foi definido como eczema da mão que persistiu durante mais de 3 meses ou que regressou duas vezes ou mais nos últimos 12 meses. Os estudos incluíram 960 doentes com pelo menos 18 de idade com EMC moderado a grave, definido por uma pontuação na Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE) de 3 ou 4 (moderado ou grave) (ver Tabela 2) e uma pontuação do prurido no Diário de Sintomas do Eczema da Mão (*Hand Eczema Symptom Diary*, HESD)  $\geq 4$  pontos no início do estudo. Os doentes elegíveis tinham tido uma resposta inadequada prévia a corticosteroides tópicos ou eram doentes nos quais os corticosteroides tópicos não são aconselhados (por exemplo, devido a riscos de segurança ou efeitos indesejáveis significativos).

**Tabela 2 Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE)**

| Gravidade IGA-CHE   | Pontuação IGA-CHE | Sinal e intensidade                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sem sinal de doença | 0                 | Sem sinais de eritema, descamação, hiperqueratose/liquenificação, vesiculação, edema ou fissuras                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Muito ligeira       | 1                 | Eritema quase impercetível<br>Sem sinais de descamação, hiperqueratose/liquenificação, vesiculação, edema ou fissuras                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Ligeira             | 2                 | Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Eritema discreto, mas presente (cor-de-rosa)</li><li>• Descamação discreta, mas presente (sobretudo escamas finas)</li><li>• Hiperqueratose/liquenificação discreta, mas presente</li></ul> e pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vesículas dispersas, sem erosão</li><li>• Edema pouco palpável</li><li>• Fissuras superficiais</li></ul> |
| Moderada            | 3                 | Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Eritema claramente perceptível (vermelho esbatido)</li><li>• Descamação claramente perceptível (escamas ásperas)</li><li>• Hiperqueratose/liquenificação claramente perceptível</li></ul> e pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vesículas agrupadas, sem erosão visível</li><li>• Edema presente</li><li>• Fissuras presentes</li></ul>    |
| Grave               | 4                 | Pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Eritema acentuado (vermelho intenso ou vivo)</li><li>• Descamação acentuada e espessa</li><li>• Hiperqueratose/liquenificação acentuada</li></ul> e pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Elevada densidade de vesículas com erosões</li><li>• Edema acentuado</li><li>• Uma ou mais fissuras profundas</li></ul>                            |

Nos estudos DELTA 1 e DELTA 2, os doentes aplicaram delgocitinib a 20 mg/g em creme ou creme-veículo duas vezes por dia, nas áreas afetadas das mãos e dos pulsos, durante 16 semanas. Todos os doentes que concluíram os dois estudos decisivos foram elegíveis para se inscreverem no estudo de extensão de longo prazo DELTA 3.

#### *Parâmetros de avaliação*

Nos estudos DELTA 1 e DELTA 2, o parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes que alcançaram êxito no tratamento, segundo a IGA-CHE (IGA-CHE TS), definido como uma pontuação IGA-CHE de 0 (sem sinal de doença) ou 1 (muito ligeira: apenas eritema quase impercetível) com uma melhoria de, pelo menos, 2 passos desde o início do estudo até à Semana 16. O instrumento IGA-CHE classifica a gravidade da doença global do indivíduo e baseia-se numa escala de 5 pontos que varia entre 0 (sem sinal de doença) e 4 (grave).

Os resultados de eficácia adicionais incluíram o Índice de Gravidade do Eczema da Mão (*Hand Eczema Severity Index*, HECSI) e o HESD em vários pontos temporais. O HECSI classifica a gravidade de seis sinais clínicos (eritema, infiltração/formação de pápulas, vesículas, fissuras, descamação e edema) e a extensão das lesões em cada uma das cinco regiões das mãos (pontas dos dedos, dedos, palma das mãos, parte de trás das mãos e pulsos). O HESD é um instrumento diário de 6 itens que relata resultados notificados pelo doente (*Patient-reported Outcome*, PRO) concebido para avaliar a pior gravidade dos sinais e sintomas de EMC (prurido, dor, formação de fissuras, vermelhidão, secura e descamação) utilizando uma escala de classificação numérica de 11 pontos.

#### *Características no início do estudo*

Em todos os grupos de tratamento nos estudos DELTA 1 e DELTA 2, a idade média era de 44,1 anos, 7,6% dos doentes tinham, pelo menos, 65 anos de idade, 64,4% eram do sexo feminino, 90,4% eram caucasianos, 3,5% eram asiáticos e 0,7% eram negros. A frequência de EMC por subtipo principal foi de 35,9% de eczema da mão atópico, 21,5% de eczema hiperkeratótico, 19,6% de dermatite de contacto irritante, 13,9% de dermatite de contacto alérgica, 9,1% de eczema da mão vesicular (eczema disidrótico) e 0,1% de urticária de contacto/dermatite de contacto proteica. Nos estudos DELTA 1 e DELTA 2, 71,6% dos doentes tinham uma pontuação IGA-CHE no início do estudo de 3 (EMC moderado) e 28,4% dos doentes tinham uma pontuação IGA-CHE no início do estudo de 4 (EMC grave). O Índice de Qualidade de Vida Dermatológica (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) era de 12,5, a pontuação no HECSI era de 71,6 e a pontuação no HESD era de 7,1. As pontuações médias de prurido e dor no HESD eram de 7,1 e 6,7, respetivamente.

#### *Resposta clínica*

##### DELTA 1 e DELTA 2

Nos estudos DELTA 1 e DELTA 2, uma maior proporção estatisticamente significativa de doentes aleatorizados para delgocitinib em creme alcançaram o parâmetro de avaliação primário de IGA-CHE TS em comparação com o veículo na Semana 16. Os resultados para os parâmetros de avaliação primário e secundários mais relevantes, controlados quanto à multiplicidade, são apresentados na Tabela 3. A Figura 1 apresenta a proporção de doentes que atingiram uma melhoria  $\geq 4$  pontos no item do prurido do HESD e uma melhoria  $\geq 4$  pontos no item da dor do HESD ao longo do tempo nos estudos DELTA 1 e DELTA 2.

**Tabela 3 Resultados de eficácia de delgocitinib em creme na Semana 16 nos estudos DELTA 1 e DELTA 2**

|                                                                                               | DELTA 1                            |                       | DELTA 2                            |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                               | Delgocitinib<br>(N=325)            | Veículo<br>(N=162)    | Delgocitinib<br>(N=313)            | Veículo<br>(N=159)    |
| IGA-CHE TS, % de doentes responsivos <sup>a</sup>                                             | 19,7 <sup>#</sup>                  | 9,9                   | 29,1 <sup>§</sup>                  | 6,9                   |
| HECSI-90, % de doentes responsivos <sup>a, b</sup>                                            | 29,5 <sup>§</sup>                  | 12,3                  | 31,0 <sup>§</sup>                  | 8,8                   |
| HECSI-75, % de doentes responsivos <sup>a, c</sup>                                            | 49,2 <sup>§</sup>                  | 23,5                  | 49,5 <sup>§</sup>                  | 18,2                  |
| HECSI, alteração percentual média (MQ) desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>d</sup>      | -56,5 <sup>§</sup><br>( $\pm$ 3,4) | -21,2<br>( $\pm$ 4,8) | -58,9 <sup>§</sup><br>( $\pm$ 3,2) | -13,4<br>( $\pm$ 4,5) |
| Melhoria $\geq$ 4 pontos no item do prurido do HESD, % de doentes responsivos <sup>a, e</sup> | 47,1 <sup>§</sup><br>(152/323)     | 23,0<br>(37/161)      | 47,2 <sup>§</sup><br>(146/309)     | 19,9<br>(31/156)      |
| Melhoria $\geq$ 4 pontos no item da dor do HESD, % de doentes responsivos <sup>a, e</sup>     | 49,1 <sup>§</sup><br>(143/291)     | 27,5<br>(41/149)      | 48,6 <sup>§</sup><br>(143/294)     | 22,7<br>(32/141)      |
| Melhoria $\geq$ 4 pontos no HESD, % de doentes responsivos <sup>a, e</sup>                    | 47,2 <sup>§</sup><br>(146/309)     | 24,4<br>(38/156)      | 44,5 <sup>§</sup><br>(137/308)     | 20,9<br>(32/153)      |

<sup>#</sup> $p < 0,01$ , <sup>§</sup> $p < 0,001$

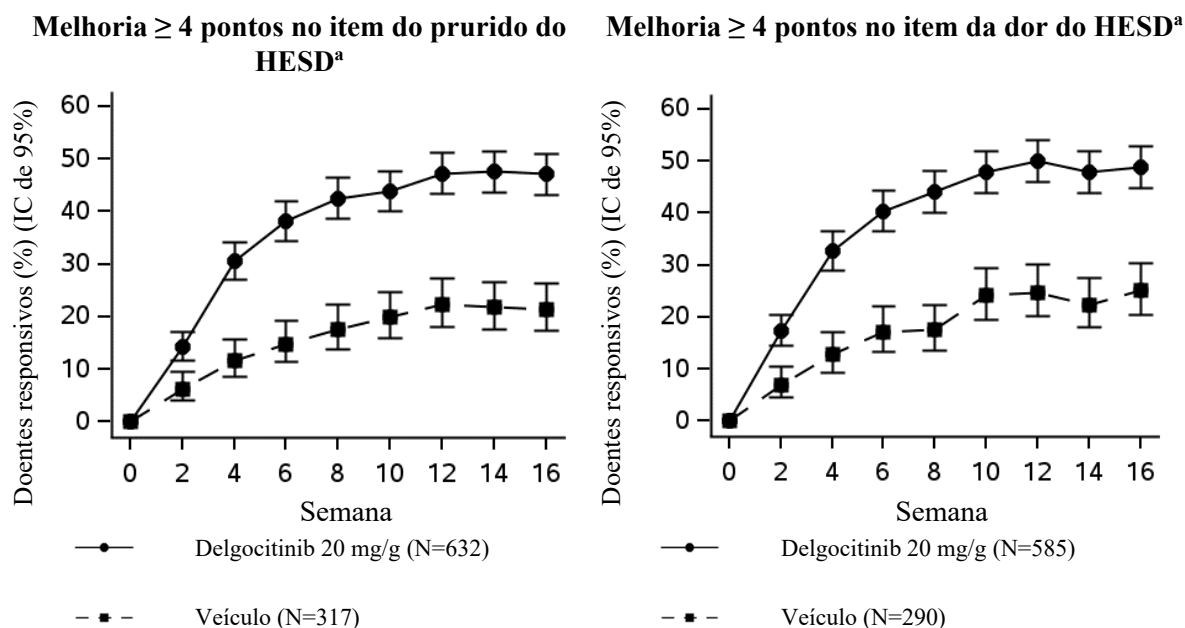
Todos os valores de  $p$  foram estatisticamente significativos *versus* veículo com ajuste quanto à multiplicidade.

Abreviaturas: MQ=mínimos quadrados; N=número de doentes no conjunto de análise completo (todos os doentes aleatorizados e que receberam administração); EP=erro padrão

- Os dados após a iniciação do tratamento de resgate, a descontinuação permanente do tratamento ou os dados em falta foram considerados não responsivos.
- Os doentes responsivos HECSI-90 foram doentes com uma melhoria  $\geq 90\%$  no HECSI desde o início do estudo.
- Os doentes responsivos HECSI-75 foram doentes com uma melhoria  $\geq 75\%$  no HECSI desde o início do estudo.
- Os dados após a iniciação do tratamento de resgate, a descontinuação permanente do tratamento ou os dados em falta foram considerados não responsivos utilizando o método da transposição da pior observação.
- Com base no número de doentes cujo valor no início do estudo era  $\geq 4$  (escala de 0-10).

Em ambos os estudos DELTA 1 e DELTA 2, uma maior proporção estatisticamente significativa de doentes tratados com delgocitinib em creme alcançaram IGA-CHE TS e uma melhoria  $\geq 4$  pontos no HESD logo na Semana 4 em comparação com o veículo. Uma maior proporção estatisticamente significativa de doentes tratados com delgocitinib em creme alcançaram HECSI-75 na semana 8 em comparação com o veículo.

**Figura 1** Proporção de doentes que atingiram uma melhoria  $\geq 4$  pontos no item do prurido do HESD e uma melhoria  $\geq 4$  pontos no item da dor do HESD ao longo do tempo — dados agrupados provenientes dos estudos DELTA 1 e DELTA 2



IC=intervalo de confiança

a. Com base no número de doentes cujo valor no início do estudo era  $\geq 4$  (escala de 0-10).

#### Resultados adicionais de qualidade de vida/notificados pelos doentes

Em ambos os estudos DELTA 1 e DELTA 2, os doentes tratados com delgocitinib em creme apresentaram uma melhoria mais acentuada estatisticamente significativa, desde o início do estudo até à Semana 16, em comparação com o veículo, na Escala do Impacto do Eczema da Mão (*Hand Eczema Impact Scale*, HEIS) (ver Tabela 4). O HEIS é um instrumento usado para determinar o impacto percebido pelo doente nas respetivas atividades diárias (uso de sabões/produtos de limpeza, tarefas domésticas que envolvam molhar as mãos, higiene pessoal, vergonha, frustração, sono, trabalho e capacidade para segurar ou agarrar objetos). Nove itens são pontuados numa escala de 5 pontos, na qual 0=“não, de todo” e 4=“extremamente”, sendo a pontuação no HEIS depois calculada como a média dos 9 itens.

Nos estudos DELTA 1 e DELTA 2, foram observadas melhorias mais acentuadas estatisticamente significativas na qualidade de vida relacionada com a saúde, medida através do DLQI, em doentes tratados com delgocitinib em comparação com veículo na Semana 16 (ver Tabela 4).

**Tabela 4 Resultados de qualidade de vida/notificados pelos doentes de delgocitinib em creme na Semana 16 nos estudos DELTA 1 e DELTA 2**

|                                                                                    | DELTA 1                             |                        | DELTA 2                             |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|
|                                                                                    | Delgocitinib<br>(N=325)             | Veículo<br>(N=162)     | Delgocitinib<br>(N=313)             | Veículo<br>(N=159)     |
| HEIS, alteração média (MQ) desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a</sup>       | -1,46 <sup>§</sup><br>( $\pm$ 0,05) | -0,82<br>( $\pm$ 0,08) | -1,45 <sup>§</sup><br>( $\pm$ 0,06) | -0,64<br>( $\pm$ 0,08) |
| HEIS PDAL, alteração média MQ desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a, b</sup> | -1,46 <sup>§</sup><br>( $\pm$ 0,06) | -0,86<br>( $\pm$ 0,08) | -1,48 <sup>§</sup><br>( $\pm$ 0,06) | -0,66<br>( $\pm$ 0,08) |
| Melhoria $\geq$ 4 pontos no DLQI, % de doentes responsivos <sup>c, d</sup>         | 74,4 <sup>§</sup><br>(227/305)      | 50,0<br>(74/148)       | 72,2 <sup>§</sup><br>(216/299)      | 45,8<br>(70/153)       |

<sup>§</sup> $p < 0,001$

Todos os valores de  $p$  foram estatisticamente significativos *versus* veículo com ajuste quanto à multiplicidade. Abreviaturas: EP=erro padrão; MQ=mínimos quadrados; N=número de doentes no conjunto de análise completo (todos os doentes aleatorizados e que receberam administração); PDAL= limitações da atividade diária proximal (*Proximal Daily Activity Limitations*)

- Os dados após a iniciação do tratamento de resgate, a descontinuação permanente do tratamento ou os dados em falta foram considerados não responsivos utilizando o método da transposição da pior observação.
- O instrumento HEIS PDAL determina a capacidade do doente para usar sabões/produtos de limpeza, realizar tarefas domésticas e praticar higiene pessoal. A pontuação do HEIS PDAL é calculada como a média dos 3 itens.
- Os dados após a iniciação do tratamento de resgate, a descontinuação permanente do tratamento ou os dados em falta foram considerados não responsivos.
- Com base no número de doentes cujo valor no início do estudo era  $\geq 4$ .

#### Estudo de extensão (DELTA 3)

Os doentes que concluíram o estudo DELTA 1 ou o estudo DELTA 2 eram elegíveis para se inscrever num estudo de extensão em regime aberto de 36 semanas (DELTA 3). No estudo DELTA 3, a segurança e a eficácia a longo prazo do tratamento com delgocitinib, conforme necessário, foram avaliadas em 801 doentes. Os doentes iniciaram a aplicação do delgocitinib em creme duas vezes por dia nas áreas afetadas sempre que a pontuação IGA-CHE era  $\geq 2$  (ligeira ou mais grave) e interromperam o tratamento quando foi alcançada uma pontuação IGA-CHE de 0 ou 1 (sem sinal de doença ou muito ligeira). Os doentes que entraram no estudo DELTA 3 com uma pontuação IGA-CHE de 0 ou 1 permaneceram sem tratamento até à perda de resposta (pontuação IGA-CHE  $\geq 2$ ).

As proporções de doentes que alcançaram uma pontuação IGA-CHE de 0 ou 1, resposta HECSI-75, resposta HECSI-90, melhoria  $\geq 4$  pontos no item do prurido do HESD e melhoria  $\geq 4$  pontos no item da dor do HESD, após o período de tratamento inicial de 16 semanas com delgocitinib em creme, foram mantidas até à Semana 52 com um tratamento conforme a necessidade. Entre os 560 doentes aleatorizados para o tratamento com delgocitinib em creme nos estudos principais (DELTA 1 e DELTA 2) inscritos no estudo DELTA 3, o número médio de períodos de tratamento foi de 1,5 (intervalo de 0 a 6), a duração média dos períodos de tratamento foi de 123 dias e o número cumulativo médio de dias responsivos (dias com uma pontuação IGA-CHE de 0 ou 1 no período de tratamento de 36 semanas) foi de 46. O número cumulativo médio de dias com resposta foi de 111 entre os doentes que alcançaram IGA-CHE TS na Semana 16 nos estudos principais.

Dos doentes aleatorizados para delgocitinib em creme nos estudos principais que alcançaram IGA-CHE TS na Semana 16, a duração mediana da resposta durante a ausência de tratamento foi de 4 semanas, com 28,3% a manter a resposta durante pelo menos 8 semanas. O tempo mediano para alcançar de novo uma pontuação IGA-CHE de 0 ou 1 após a reiniciação do tratamento foi de 8 semanas. Entre os doentes que não alcançaram IGA-CHE TS na Semana 16 do tratamento com delgocitinib nos estudos principais, 48,1% alcançaram uma pontuação IGA-CHE de 0 ou 1 com tratamento continuado com delgocitinib no estudo DELTA 3.

#### Estudo de Fase 3 de comparador ativo versus alitretinoína (DELTA FORCE)

A eficácia e a segurança de delgocitinib em creme comparadas com as da alitretinoína foram avaliadas num estudo aleatorizado de 24 semanas, com ocultação para o avaliador, realizado em 513 doentes com idade igual ou superior a 18 anos com EMC grave, conforme definido por uma pontuação

IGA-CHE de 4. Os doentes elegíveis apresentavam uma resposta inadequada anterior aos corticosteroides tópicos ou eram doentes para os quais os corticosteroides tópicos não estavam aconselhados. Os doentes foram aleatorizados para o tratamento com delgocitinib em creme 20 mg/g duas vezes por dia durante 16 semanas ou alitretinoína 30 mg em cápsulas uma vez por dia (com a opção de reduzir para 10 mg uma vez por dia) durante 12 semanas. O tratamento pôde continuar até 24 semanas. A descontinuação permanente do tratamento (35,9% para alitretinoína *versus* 13,4% para delgocitinib) e a utilização de medicamentos de resgate (8,1% para alitretinoína *versus* 4,7% para delgocitinib) foram mais frequentes para doentes tratados com alitretinoína em comparação com delgocitinib.

Foram obtidas melhorias mais acentuadas estatisticamente significativas para o parâmetro de avaliação primário, a alteração na pontuação no HECSI desde o início do estudo até à semana 12, para o delgocitinib em creme em comparação com a alitretinoína. Foram igualmente alcançadas melhorias mais acentuadas estatisticamente significativas para o delgocitinib em creme em relação ao HECSI-90 e ao IGA-CHE TS. Os resultados para o parâmetro de avaliação primário e parâmetros de avaliação secundários mais relevantes são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5 Resultados de eficácia na Semana 12 no estudo DELTA FORCE — delgocitinib em creme *versus* alitretinoína**

|                                                                                | DELTA FORCE                         |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
|                                                                                | Delgocitinib<br>(N=250)             | Alitretinoína<br>(N=253) |
| HECSI, alteração média MQ desde o início do estudo<br>( $\pm$ EP) <sup>a</sup> | -67,6 <sup>§</sup><br>( $\pm$ 3,37) | -51,5<br>( $\pm$ 3,36)   |
| HECSI-90, % de doentes responsivos <sup>b, c</sup>                             | 38,6 <sup>#</sup><br>(96/249)       | 26,0<br>(65/250)         |
| HECSI-75, % de doentes responsivos <sup>b, d, e</sup>                          | 55,4 <sup>*</sup><br>(138/249)      | 46,0<br>(115/250)        |
| IGA-CHE TS, % de doentes responsivos <sup>b</sup>                              | 27,2 <sup>#</sup>                   | 16,6                     |

\* $p < 0,05$ ; # $p < 0,01$ ; § $p < 0,001$

Todos os valores de  $p$  foram estatisticamente significativos *versus* alitretinoína com ajuste para a multiplicidade, exceto a percentagem de doentes responsivos HECSI-75, que não foi um parâmetro de avaliação ajustado para a multiplicidade.

Abreviaturas: EP=erro padrão; MQ=mínimos quadrados; N=número de doentes no conjunto de análise completo

a. Os dados após a iniciação do tratamento de resgate, a descontinuação permanente do tratamento ou os dados em falta foram considerados não responsivos utilizando o método da transposição da pior observação.

b. Os dados após a iniciação do tratamento de resgate, a descontinuação permanente do tratamento ou os dados em falta foram considerados não responsivos.

c. Os doentes responsivos HECSI-90 foram doentes com uma melhoria  $\geq 90\%$  no HECSI desde o início do estudo.

d. Os doentes responsivos HECSI-75 foram doentes com uma melhoria  $\geq 75\%$  no HECSI desde o início do estudo.

e. A percentagem de doentes responsivos HECSI-75 não foi um parâmetro de avaliação ajustado para a multiplicidade.

Foram observadas melhorias mais acentuadas para o delgocitinib em creme, medidas pela alteração média na pontuação no HECSI em comparação com a alitretinoína, na Semana 1 e mantiveram-se até à Semana 24.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com delgocitinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento do eczema da mão crónico (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A farmacocinética de delgocitinib em creme foi avaliada num estudo que envolveu 15 doentes adultos com idade entre 22 e 69 anos e EMC moderado a grave. Os doentes aplicaram, em média, 0,87 g de delgocitinib a 20 mg/g em creme nas áreas afetadas das mãos e dos pulsos, duas vezes ao dia, durante 8 dias.

A média geométrica (DPG) da concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e da área sob a curva da concentração das 0 às 12 horas ( $AUC_{0-12}$ ) no Dia 8 foi de 0,46 ng/mL (1,74) e 3,7 ng\*h/mL (1,74), respetivamente. O estado estacionário foi alcançado no Dia 8. A exposição sistémica ( $AUC$  e  $C_{max}$ ) entre o Dia 1 e o Dia 8 foi similar.

Depois da aplicação de delgocitinib a 20 mg/g em creme, duas vezes por dia, no estudo DELTA 2, a média geométrica da concentração plasmática observada 2-6 horas após a aplicação no Dia 113 foi 48% inferior à do Dia 8 (0,11 ng/mL e 0,21 ng/mL, respetivamente).

A biodisponibilidade relativa de delgocitinib após aplicação tópica é de aproximadamente 0,6%, em comparação com a administração através de comprimidos orais.

### Distribuição

Com base num estudo *in vitro*, a ligação de delgocitinib às proteínas plasmáticas é de 22% a 29%.

### Biotransformação

Uma vez que delgocitinib não sofre um metabolismo significativo, o principal componente plasmático é delgocitinib inalterado. Após administração oral, foram detetados quatro metabolitos (formados através de oxidação e conjugação com glucuronídeo) a < 2% da concentração plasmática média de delgocitinib inalterado. O metabolismo limitado de delgocitinib ocorre primariamente através da CYP3A4/5 e, em menor medida, pela CYP1A1, CYP2C19 e CYP2D6.

### Estudos de interação *in vitro*

Com base em dados *in vitro*, delgocitinib não inibe nem induz enzimas do citocromo P450 nem sistemas de transportadores, tais como transportadores de aniões orgânicos (OAT), polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (OATP), transportadores de catiões orgânicos (OCT), glicoproteína-P (gpP), proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) ou proteínas de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE), em concentrações clinicamente relevantes.

Delgocitinib é um substrato da glicoproteína-P (gpP) e um substrato fraco do transportador de catiões orgânicos humano 2 (OTC2) e do transportador de aniões orgânicos humano 3 (OAT3).

### Eliminação

Delgocitinib é eliminado principalmente por excreção renal, pois aproximadamente 70-80% da dose total após administração oral foi encontrada inalterada na urina.

Estimou-se que, após aplicação tópica repetida de delgocitinib em creme, a semivida média de delgocitinib seja de 20,3 horas.

### Populações especiais

#### *Compromisso hepático*

Não foram realizados estudos formais de delgocitinib em creme em doentes com compromisso hepático.

Devido à exposição sistémica mínima de delgocitinib aplicado por via tópica e ao metabolismo limitado de delgocitinib, é improvável que alterações na função hepática tenham qualquer efeito na eliminação de delgocitinib (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Os parâmetros farmacocinéticos de delgocitinib foram analisados em 96 doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (TFGe entre 30 e 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) no estudo DELTA 2. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética observada em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, em comparação com a população global do estudo. É improvável que o compromisso da função renal resulte em alterações clinicamente relevantes na exposição ao delgocitinib, devido à exposição sistémica mínima após a administração tópica (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, fototoxicidade, tolerabilidade local, sensibilização da pele e toxicidade juvenil. Apenas se observaram efeitos em estudos de toxicidade de dose repetida, a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos, em relação ao nível máximo de exposição humana após aplicação tópica.

#### Carcinogenicidade

Num estudo de carcinogenicidade dérmica de 2 anos em ratinhos, não foram observadas neoplasias locais ou sistémicas relacionadas com o fármaco (a níveis de exposição até aproximadamente 600 vezes a exposição humana, com base na AUC).

#### Fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial

Delgocitinib administrado por via oral não resultou em efeitos na fertilidade, em qualquer nível de dose avaliado em ratos macho (níveis de exposição aproximadamente 1700 vezes a exposição humana). Em ratos fêmea, delgocitinib administrado por via oral resultou em efeitos na fertilidade feminina (índice de fertilidade mais baixo, menos corpos lúteos e menos implantações), a níveis de exposição aproximadamente 5800 vezes a exposição humana. Foram observadas perdas pós-implantação e uma diminuição do número de embriões vivos, a níveis de exposição aproximadamente 432 e 1000 vezes a exposição humana, respetivamente.

#### Desenvolvimento embriofetal

Delgocitinib administrado por via oral não resultou em efeitos adversos para o feto em ratos ou coelhos, a níveis de exposição aproximadamente 120 e 194 vezes a exposição humana, respetivamente. Não foram observados efeitos teratogénicos em qualquer dose estudada em ratos ou coelhos (níveis de exposição aproximadamente 1400 e 992 vezes a exposição humana, respetivamente).

Em ratos, foram observadas reduções no peso fetal e variações esqueléticas, a níveis de exposição 512 vezes a exposição humana, bem com uma tendência para um aumento na perda pós-implantação, a níveis de exposição aproximadamente 1400 vezes a exposição humana. Em coelhos, foi observado um aumento na perda pós-implantação, um número reduzido de fetos vivos e uma tendência para uma diminuição nos pesos dos fetos, a níveis de exposição aproximadamente 992 vezes a exposição humana.

Não são esperados quaisquer efeitos durante a gravidez porque a exposição sistémica a delgocitinib é desprezável. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de delgocitinib durante a gravidez (ver secção 4.6).

## Desenvolvimento pré- e pós-natal

Delgocitinib administrado por via oral em ratos resultou na diminuição da viabilidade fetal e na redução dos pesos das crias durante o período pós-natal inicial, a níveis de exposição > 2000 vezes a exposição humana. Não houve qualquer efeito nas avaliações comportamentais e da aprendizagem, na maturação sexual ou no desempenho reprodutivo da descendência em qualquer dose estudada.

Após a administração oral em ratos fêmea lactantes, delgocitinib foi excretado no leite em concentrações aproximadamente 3 vezes superiores às encontradas no plasma.

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados porque a exposição sistêmica da mulher a amamentar ao delgocitinib é desprezável. Assim, delgocitinib pode ser utilizado durante a amamentação (ver secção 4.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Álcool benzílico (E 1519)  
Butil-hidroxianisol (E 320)  
Álcool cetosteárilico  
Ácido cítrico mono-hidratado (E 330)  
EDETATO dissódico  
Ácido clorídrico (E 507) (para ajuste do pH)  
Parafina líquida  
Éter macrogol-cetosteárilico  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Após a primeira abertura: 1 ano

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não congelar.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Bisnaga laminada com uma barreira de alumínio e uma camada interna de polietileno de baixa densidade equipado com uma tampa de abertura fácil de polipropileno.

Apresentações:

- 1 bisnaga de 15 g ou 60 g
- Embalagens múltiplas que contêm 3 bisnagas (2 bisnagas de 15 g e 1 bisnaga de 60 g)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2024

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Anzupgo 20 mg/g creme  
delgocitinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 g de creme contém 20 mg de delgocitinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: álcool benzílico (E 1519), butil-hidroxianisol (E 320), álcool cetoestearílico, ácido cítrico mono-hidratado (E 330), edetato dissódico, ácido clorídrico (E 507), parafina líquida, éter macrogol-cetoestearílico, água purificada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme

1 bisnaga (15 g)

1 bisnaga (60 g)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Anzupgo 20 mg/g

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO CAIXA AZUL)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Anzupgo 20 mg/g creme  
delgocitinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 g de creme contém 20 mg de delgocitinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: álcool benzílico (E 1519), butil-hidroxianisol (E 320), álcool cetoestearílico, ácido cítrico mono-hidratado (E 330), edetato dissódico, ácido clorídrico (E 507), parafina líquida, éter macrogol-cetoestearílico, água purificada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme

Embalagem múltipla: 3 bisnagas (2 bisnagas de 15 g e 1 bisnaga de 60 g)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1851/003

Embalagem múltipla que contém 3 bisnagas (2 x 15 g + 1 x 60 g)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Anzupgo 20 mg/g

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM CAIXA AZUL)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Anzupgo 20 mg/g creme  
delgocitinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 g de creme contém 20 mg de delgocitinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: álcool benzílico (E 1519), butil-hidroxianisol (E 320), álcool cetoestearílico, ácido cítrico mono-hidratado (E 330), edetato dissódico, ácido clorídrico (E 507), parafina líquida, éter macrogol-cetoestearílico, água purificada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme

1 bisnaga (15 g)  
1 bisnaga (60 g)

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1851/003

Embalagem múltipla que contém 3 bisnagas (2 x 15 g + 1 x 60 g)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Anzupgo 20 mg/g

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****BISNAGA, 60 g****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Anzupgo 20 mg/g creme  
delgocitinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 g de creme contém 20 mg de delgocitinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: álcool benzílico (E 1519), butil-hidroxianisol (E 320), álcool cetoestearílico, ácido cítrico mono-hidratado (E 330), edetato dissódico, ácido clorídrico (E 507), parafina líquida, éter macrogol-cetoestearílico, água purificada.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme

60 g

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1851/002 60 g  
EU/1/24/1851/003 Embalagem múltipla que contém 3 bisnagas (2 x 15 g + 1 x 60 g)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****BISNAGA, 15 g****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Anzupgo 20 mg/g creme  
delgocitinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

1 g de creme contém 20 mg de delgocitinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: álcool benzílico (E 1519), butil-hidroxianisol (E 320), álcool cetoestearílico, ácido cítrico mono-hidratado (E 330), edetato dissódico, ácido clorídrico (E 507), parafina líquida, éter macrogol-cetoestearílico, água purificada

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme

15 g

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

LEO Pharma A/S (na forma do logótipo da LEO)  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Dinamarca

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1851/001 15 g  
EU/1/24/1851/003 Embalagem múltipla que contém 3 bisnagas (2 x 15 g + 1 x 60 g)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Anzupgo 20 mg/g creme delgocitinib**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Anzupgo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Anzupgo
3. Como utilizar Anzupgo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Anzupgo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Anzupgo e para que é utilizado**

Anzupgo contém a substância ativa delgocitinib. Pertence a um grupo de medicamentos designados por inibidores de Janus quinases.

Anzupgo é utilizado em adultos para tratar eczema da mão crónico moderado a grave. É utilizado quando os cremes para a pele com corticosteroides não funcionam suficientemente bem ou não podem ser utilizados.

Anzupgo tem como alvo diferentes proteínas (enzimas) no corpo designadas Janus quinases. Funciona ao bloquear a atividade de quatro enzimas Janus quinases específicas, o que ajuda a reduzir inflamação e as respostas do sistema imunitário que causam o eczema da mão. Ao suprimir estes processos, Anzupgo pode ajudar a melhorar a condição da pele e reduz a comichão e a dor. Isto, por sua vez, pode melhorar a capacidade para realizar atividades diárias e pode melhorar a qualidade de vida global.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Anzupgo**

##### **Não utilize Anzupgo**

- se tem alergia ao delgocitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Anzupgo.

##### **Crianças e adolescentes**

Não utilize este medicamento em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque ainda não foi estudado nesta faixa etária.

### **Outros medicamentos e Anzupgo**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Não é recomendado utilizar Anzupgo ao mesmo tempo que outros medicamentos na pele afetada, pois isso não foi estudado.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Os efeitos deste medicamento em mulheres grávidas são desconhecidos; portanto, é preferível evitar a utilização de Anzupgo se estiver grávida ou se pensar que pode estar grávida.

Desconhece-se se delgocitinib passa para o leite materno, mas apenas pequenas quantidades deste medicamento são absorvidas pelo corpo. Desta forma, não é esperado qualquer risco para o bebé e Anzupgo pode ser utilizado durante a amamentação.

No entanto, se estiver a amamentar, deve-se ter cuidado para evitar o contacto do medicamento com o seu mamilo ou com qualquer área onde o seu bebé o possa ingerir durante a amamentação.

Se estiver a tomar conta de um bebé, deve ter igualmente cuidado para evitar o contacto das mãos com a pele do bebé imediatamente depois de aplicar Anzupgo. Esta é uma precaução para limitar qualquer exposição desnecessária do bebé a este medicamento. Em caso de transferência acidental do creme para a pele do bebé, o mesmo pode ser removido ao limpá-lo.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é esperado que este medicamento tenha quaisquer efeitos sobre a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Anzupgo contém álcool benzílico, butil-hidroxianisol e álcool cetoestearílico.**

Este medicamento contém 10 mg de álcool benzílico (E 1519) em cada grama. O álcool benzílico pode causar reações alérgicas ou irritação local ligeira.

O butil-hidroxianisol (E 320) pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

O álcool cetoestearílico pode causar reações cutâneas locais (por exemplo, dermatite de contacto).

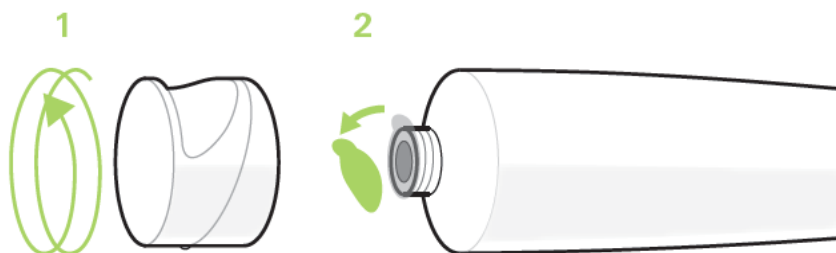
## **3. Como utilizar Anzupgo**

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Anzupgo destina-se a ser utilizado apenas na pele. Evite o contacto com os olhos, a boca ou o nariz. Se o creme entrar para qualquer uma destas áreas, limpe bem e/ou lave o creme com água.

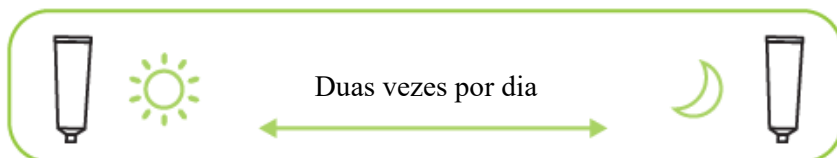
### Antes da primeira utilização

1. Desenrosque a tampa.
2. Remova o selo que está no topo da bisnaga. Volte a enroscar a tampa.



### Dose e modo de administração

- Evite aplicar outros produtos, tais como cremes ou pomadas, na pele imediatamente antes ou depois da aplicação de Anzupgo.
- Aplique uma camada fina de Anzupgo, duas vezes por dia, nas áreas afetadas das mãos e dos pulsos. Certifique-se de que a sua pele está limpa e seca.



Se outra pessoa aplicar este medicamento na sua pele, esta deverá lavar as mãos após a aplicação.

### Durante quanto tempo deve utilizar Anzupgo

- Deve utilizar Anzupgo até a sua pele ficar sem sinal de doença ou apenas com sinais de doença muito ligeira, ou conforme indicado pelo seu médico.
- Quando indicado pelo seu médico, pode reiniciar a utilização de Anzupgo, se os sinais ou sintomas do eczema da mão crónico reaparecerem.
- Se não houver qualquer melhoria após 12 semanas de tratamento com Anzupgo, fale com o seu médico.

### Se utilizar mais Anzupgo do que deveria

Se tiver aplicado demasiado Anzupgo, limpe o excesso.

### Caso se tenha esquecido de utilizar Anzupgo

Caso se tenha esquecido de aplicar o creme no horário previsto, faça-o assim que se lembrar e depois continue com o seu calendário normal. Não aplique o creme mais de duas vezes por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram notificados os seguintes efeitos secundários com Anzupgo:

#### Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Reações no local de aplicação (nomeadamente, dor, comichão, vermelhidão e formiguento)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Anzupgo**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na bisnaga e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não congelar.

A bisnaga deve ser eliminada 1 ano após a primeira abertura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Anzupgo**

- A substância ativa é delgocitinib. Cada grama de creme contém 20 mg de delgocitinib.
- Os outros componentes são álcool benzílico (E 1519), butil-hidroxianisol (E 320), álcool cetosteárilico, ácido cítrico mono-hidratado (E 330), edetato dissódico, ácido clorídrico (E 507) (para ajuste do pH), parafina líquida, éter macrogol-cetosteárilico e água purificada (ver secção 2 “Anzupgo contém álcool benzílico, butil-hidroxianisol e álcool cetosteárilico”).

### **Qual o aspeto de Anzupgo e conteúdo da embalagem**

Anzupgo é um creme branco a ligeiramente castanho.

Anzupgo é fornecido em bisnagas que contêm 15 ou 60 g de creme ou em embalagens múltiplas que contêm 3 tubos — 2 bisnagas que contêm 15 g cada e 1 bisnaga que contém 60 g. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Laboratoires LEO  
Tél: +33 1 3014 4000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.

Τηλ: +357 2537 1056

**Sverige**

LEO Pharma AB

Tel: +46 40 3522 00

**Latvija**

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.