

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anzupgo 20 mg/g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare gram de cremă conține delgocitinib 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare gram de cremă conține alcool benzilic 10 mg (E 1519), butilhidroxianisol 0,2 mg (E 320) și alcool cetostearilic 72 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Cremă

Cremă de culoare albă până la maro deschis

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Anzupgo este indicat pentru tratamentul eczemei cronice moderate până la severe cu localizare la nivelul mâinii (ECM) la adulții pentru care utilizarea de corticosteroizi topici este inadecvată sau necorespunzătoare (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Anzupgo trebuie inițiat și supravegheat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul eczemei cronice a mâinii.

Doze

Anzupgo trebuie aplicat în strat subțire de două ori pe zi pe pielea afectată de la nivelul mâinilor și articulațiilor pumnului, până când pielea este intactă sau aproape intactă (vezi pct. 5.1). Se recomandă aplicarea cremei la intervale regulate, de aproximativ la 12 ore.

În cazul reapariției semnelor și simptomelor de ECM (puseuri), trebuie reinițiat tratamentul cu administrare de două ori pe zi la nivelul zonelor afectate, după caz.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se observă nicio ameliorare după 12 săptămâni de tratament continuu.

Doze omise

Dacă se omite o aplicare, crema trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, administrarea trebuie reluată la intervalele planificate periodice.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică și renală

Nu au fost efectuate studii cu Anzupgo la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală severă. Cu toate acestea, nu se recomandă ajustarea dozei, pe baza expunerii sistemice minime la delgocitinib administrat topic (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Anzupgo la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Anzupgo este destinat numai pentru administrare cutanată. Trebuie aplicat un strat subțire de Anzupgo pe pielea curată și uscată din zonele afectate de la nivelul mâinilor și articulațiilor pumnului. Pacienții trebuie să evite aplicarea altor produse topice chiar înainte și după aplicarea Anzupgo (vezi pct. 4.5). Aplicarea concomitentă de emoliente în decurs de 2 ore înainte sau după aplicarea delgocitinib nu a fost studiată.

Dacă altă persoană aplică crema pacientului, aceasta trebuie instruită să se spele pe mâini după aplicare.

Trebuie evitat contactul cu ochii, gura sau alte mucoase. În caz de contact cu mucoasele, clătiți din abundență cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neoplasm cutanat non-melanom

La pacienții cărora li s-au administrat topic inhibitori JAK, s-a raportat neoplasm cutanat non-melanom (NCNM), predominant carcinom cu celule bazale. Se recomandă examinarea cutanată periodică a locului de aplicare la toți pacienții, mai ales la cei care prezintă factori de risc de neoplasm cutanat.

Excipienți cu efect cunoscut

Alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic 10 mg (E 1519) per fiecare gram de cremă. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice sau iritații locale moderate.

Butilhidroxianisol

Butilhidroxianisol (E 320) poate provoca reacții cutanate locale (de exemplu, dermatita de contact), sau iritații ale ochilor și mucoaselor.

Alcool cetostearilic

Alcoolul cetostearilic poate provoca reacții cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii de interacțiune clinică cu delgocitinib administrat topic sau sistemic (vezi pct. 5.2 pentru studii de interacțiune *in vitro*). Dată fiind metabolizarea limitată a delgocitinib, aplicarea pe o zonă limitată de pe suprafața corpului (mâini și articulațiile pumnului) și expunerea sistemică minimă la delgocitinib administrat topic, există un potențial scăzut de interacțiune cu tratamentele sistemice.

Delgocitinib nu a fost evaluat în asociere cu alte medicamente cu utilizare topică și nu se recomandă aplicarea simultană pe aceeași zonă a pielii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date sau există date limitate (mai puțin de 300 de sarcini finalizate) privind utilizarea delgocitinib la femeile gravide.

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea Anzupgo în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului/sugarului deoarece expunerea sistemică la delgocitinib a femeii care alăptează este neglijabilă (vezi pct. 5.3).

Anzupgo poate fi utilizat în timpul alăptării.

Când se utilizează Anzupgo în timpul alăptării, trebuie luate măsuri de precauție pentru a evita contactul direct cu mamelonul sau zona din jur după aplicarea cremei pe mâini și/sau articulațiile pumnului.

Ca măsură de precauție, trebuie avută grijă să se evite contactul direct cu pielea atunci când se îngrijește un nou-născut imediat după aplicarea Anzupgo pe mâini și/sau articulațiile pumnului .

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul delgocitinib asupra fertilității.

Pe baza rezultatelor provenite de la femelele de șobolan, administrarea orală de delgocitinib a dus la o fertilitate redusă la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea la om (vezi pct. 5.3).

Studiile la animale nu au indicat efecte în ceea ce privește fertilitatea la masculi.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Anzupgo nu are nici o influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost reacțiile la nivelul locului de administrare (1,0%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 enumeră reacțiile adverse care au fost observate în studiile clinice. Reacțiile adverse sunt prezentate pe clase de aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvențe MedDRA, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$).

Tabelul 1 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare *

*vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la nivelul locului de administrare

În grupul celor trei studii clinice controlate cu substanță vehicul desfășurate pe parcursul a 16 săptămâni, au fost raportate 9 reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv durere la nivelul locului de administrare, parestezie la nivelul locului de administrare, prurit la nivelul locului de administrare și eritem la nivelul locului de administrare) la 1,0% din pacienții tratați cu delgocitinib sub formă de cremă. 8 reacții la nivelul locului de administrare au fost de severitate ușoară și 1 a fost moderată. 7 din 9 au apărut în timpul primei săptămâni de tratament. Nicio reacție la nivelul locului de administrare nu a dus la întreruperea tratamentului, iar durata mediană până la remediare a fost de 3 zile.

Incidența evenimentelor de reacții la nivelul locului de administrare în studiul extins pe termen lung (0,56 evenimente per 100 ani-pacient de observație) a fost mai scăzută decât în studiile clinice controlate cu substanță vehicul desfășurate pe parcursul a 16 săptămâni (4,11 evenimente per 100 ani-pacient de observație).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se preconizează niciun semn sistemic de supradozaj după administrarea topică de Anzupgo pe baza absorbției sistemice minime a delgocitinib. Dacă se aplică prea multă cremă, excesul poate fi îndepărtat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate de uz dermatologic, agenți pentru dermatită, cu excepția corticosteroizilor, codul ATC: D11AH11

Mecanism de acțiune

Delgocitinib este un pan-inhibitor al kinazei Janus (JAK) care vizează activitatea tuturor celor patru membri ai familiei de enzime JAK, care constă din JAK1, JAK2, JAK3 și tirozin kinaza 2 (TYK2) într-un mod care depinde de concentrație.

În celulele umane, inhibarea căii JAK-STAT de către delgocitinib atenuează semnalizarea anumitor citokine proinflamatorii (inclusiv interleukina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite-macrofage (*Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF) și interferon (IFN)- α) inhibând răspunsurile imune și inflamatorii ale celulelor relevante pentru patologia ECM.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu complex privind QT efectuat la subiecți sănătoși, nu a existat nicio dovadă a unui efect de prelungire a QTc pentru delgocitinib administrat pe cale orală, la doze individuale de până la 12 mg (aproximativ de 200 de ori expunerea la om ca urmare a administrării topice, în funcție de C_{max}). Prin urmare, nu se preconizează ca Anzupgo să afecteze repolarizarea cardiacă în condiții de utilizare clinică.

Studii pentru siguranța dermică

Studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși au demonstrat că delgocitinib sub formă de cremă nu a determinat reacții epiteliale fototoxice sau reacții epiteliale fotoalergice.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea delgocitinib sub formă de cremă au fost evaluate în două studii pivot randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu substanță vehicul, cu protocol similar (DELTA 1 și DELTA 2). ECM a fost definită ca eczemă la nivelul mâinii care a persistat mai mult de 3 luni sau a revenit de două sau mai multe ori în decurs de 12 luni. Studiile au inclus 960 de pacienți cu vârsta de 18 ani și peste cu ECM moderată până la severă, așa cum este definită de un scor de evaluare globală a Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema (IGA-CHE) de 3 sau 4 (moderat sau sever) (vezi Tabelul 2) și a necesitat un scor de prurit în jurnalul simptomelor eczemei mâinii (*Hand Eczema Symptom Diary*, HESD) de ≥ 4 puncte la vizita inițială. Pacienții eligibili au avut un răspuns anterior inadecvat la corticosteroizi topici sau au fost cei la care nu s-au recomandat corticosteroizii topici (de exemplu, din cauza reacțiilor adverse importante sau a riscurilor pentru siguranță).

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

Severitate IGA-CHE	Scorul IGA-CHE	Semn și intensitate
Intactă	0	Fără semne de eritem, descumare, hiperkeratoză/lichenizare, vezicație, edem sau fisuri
Aproape intactă	1	Eritem abia perceptibil Fără semne de descumare, hiperkeratoză/lichenizare, vezicație, edem sau fisuri
Ușoară	2	Cel puțin unul dintre următoarele: • eritem ușor, dar evident (roz) • descumare ușoară, dar evidentă (în mare parte scuame fine) • hiperkeratoză/lichenizare ușoară, dar evidentă și cel puțin unul dintre următoarele: • vezicule dispersate, fără eroziuni • edem abia palpabil • fisuri superficiale
Moderată	3	Cel puțin unul dintre următoarele: • eritem clar perceptibil (roșu mat) • descumare clar perceptibilă (scuame grosiere) • hiperkeratoză/lichenizare clar perceptibilă și cel puțin unul dintre următoarele: • vezicule grupate, fără eroziuni vizibile • edem evident • fisuri evidente
Severă	4	Cel puțin unul dintre următoarele: • eritem pronunțat (roșu intens sau aprins) • descumare pronunțată, în strat gros • hiperkeratoză/lichenizare pronunțată și cel puțin unul dintre următoarele: • densitate crescută a veziculelor cu eroziuni • edem pronunțat • cel puțin o fisură adâncă

În DELTA 1 și DELTA 2, pacienții au utilizat fie delgocitinib 20 mg/g cremă, fie cremă cu substanță vehicul de două ori pe zi pe zonele afectate de pe mâini și articulațiile pumnului, timp de 16 săptămâni. Toți pacienții care au finalizat cele două studii pivot au fost eligibili pentru înrolarea în studiul extins pe termen lung DELTA 3.

Criterii finale de evaluare

În DELTA 1 și DELTA 2, criteriul final principal de evaluare a fost proporția de pacienți care au obținut succes terapeutic cu privire la IGA-CHE (IGA-CHE TS), definit ca scor IGA-CHE 0 (intactă) sau 1 (aproape intactă: doar eritem abia perceptibil), cu o îmbunătățire de cel puțin 2 niveluri față de vizita inițială, în săptămâna 16. Instrumentul IGA-CHE evaluează severitatea afecțiunii globale a pacientului și se bazează pe o scală cu 5 puncte care variază între 0 (intactă) și 4 (severă).

Rezultatele suplimentare privind eficacitatea au inclus indexul de severitate a eczemei mâinii (*Hand Eczema Severity Index*, HECSI) și HESD la diferite momente în timp, Ratele HECSI de severitate a șase semne clinice (eritem, infiltrație/formarea de papule, vezicule, fisuri, descumare și edem) și dimensiunea leziunilor per fiecare dintre cele cinci regiuni ale mâinii (vârful degetelor, degete, palmă, dosul mâinii și articulația pumnului). HESD este un instrument pentru rezultatul raportat de pacient (PRO) pentru 6 elemente, creat pentru a evalua cea mai mare severitate a semnelor și simptomelor de ECM (prurit, durere, fisurare, eritem, xerodermie și exfoliere) folosind o scală de evaluare numerică cu 11 puncte.

Caracteristici la vizita inițială

În toate grupurile de tratament din DELTA 1 și DELTA 2, vârsta medie a fost de 44,1 ani, 7,6% dintre pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, 64,4% au fost femei, 90,4% erau de rasă caucaziană, 3,5% de origine asiatică și 0,7% de rasă neagră. Frecvența ECM pe baza subtipurilor de bază a fost de 35,9% eczemă atopică a mâinii, 21,5% eczemă hiperkeratozică, 19,6% dermatită de contact iritativă,

13,9% dermatită alergică de contact, 9,1% eczemă dishidrozică (pompholyx) și 0,1% urticarie de contact/dermatită de contact la proteine. În DELTA 1 și DELTA 2, 71,6% dintre pacienți aveau un scor IGA-CHE la vizita inițială de 3 (ECM moderată) și 28,4% dintre pacienți aveau un scor IGA-CHE la vizita inițială de 4 (ECM severă). Scorul mediu al indexului pentru calitatea vieții din punct de vedere dermatologic (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) la vizita inițială a fost de 12,5, scorul HECSI a fost de 71,6 și scorul HESD a fost de 7,1. Scorurile HESD mediu pentru prurit și durere au fost de 7,1 și respectiv de 6,7.

Răspuns clinic

DELTA 1 și DELTA 2

În DELTA 1 și DELTA 2, o proporție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți randomizați la tratamentul cu delgocitinib sub formă de cremă a atins criteriul final principal de evaluare IGA-CHE TS, comparativ cu substanța vehicul, în săptămâna 16. Rezultatele pentru criteriile finale de evaluare principale și cele secundare cele mai relevante, controlate prin multiplicitate sunt prezentate în Tabelul 3. Figura 1 prezintă proporția de pacienți care au obținut HESD ameliorare a pruritului ≥ 4 puncte și HESD ameliorare a durerii ≥ 4 puncte în timp în cadrul DELTA 1 și DELTA 2.

Tabelul 3 Rezultatele eficacității delgocitinib sub formă de cremă în săptămâna 16 în DELTA 1 și DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N=325)	Substanță vehicul (N=162)	Delgocitinib (N=313)	Substanță vehicul (N=159)
IGA-CHE TS, % respondenți ^a	19,7 [#]	9,9	29,1 [§]	6,9
HECSI-90, % respondenți ^{a, b}	29,5 [§]	12,3	31,0 [§]	8,8
HECSI-75, % respondenți ^{a, c}	49,2 [§]	23,5	49,5 [§]	18,2
HECSI, modificare LS % medie față de vizita inițială ($\pm$ SE) ^d	-56,5 [§] ($\pm$ 3,4)	-21,2 ($\pm$ 4,8)	-58,9 [§] ($\pm$ 3,2)	-13,4 ($\pm$ 4,5)
HESD ameliorare prurit ≥ 4 puncte, % respondenți ^{a, e}	47,1 [§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2 [§] (146/309)	19,9 (31/156)
HESD ameliorare durere ≥ 4 puncte, % respondenți ^{a, e}	49,1 [§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6 [§] (143/294)	22,7 (32/141)
HESD ameliorare ≥ 4 puncte, % respondenți ^{a, e}	47,2 [§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5 [§] (137/308)	20,9 (32/153)

#p < 0,01, §p < 0,001

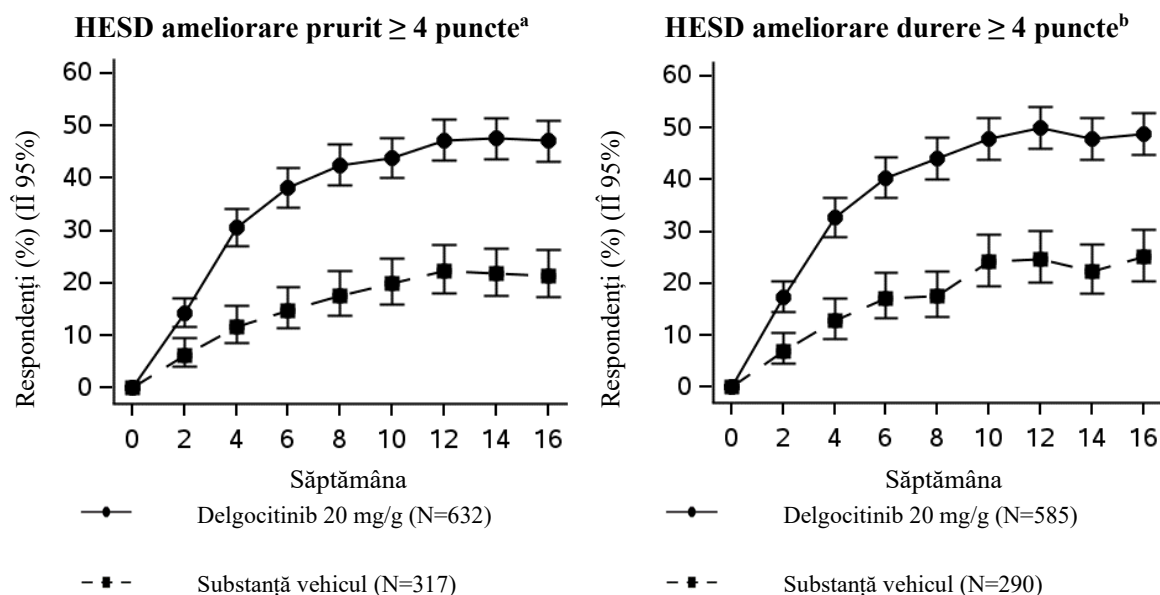
Toate valorile p au fost semnificative statistic, comparativ cu substanța vehicul, cu ajustarea pentru multiplicitate.

Abrevieri: LS= media celor mai mici pătrate; N=număr de pacienți în setul de analiză complet (toți pacienții randomizați și tratați); SE=eroare standard

- Datele după inițierea tratamentului de urgență, oprirea definitivă a tratamentului sau datele lipsă au fost considerate non-răspuns.
- Respondenții HECSI-90 au fost pacienți cu ameliorare $\geq 90\%$ a HECSI față de vizita inițială.
- Respondenții HECSI-75 au fost pacienți cu ameliorare $\geq 75\%$ a HECSI față de vizita inițială.
- Datele după inițierea tratamentului de urgență, oprirea definitivă a tratamentului sau datele lipsă au fost considerate non-răspuns utilizând cea mai puțin favorabilă observație raportată.
- Pe baza numărului de pacienți a căror valoare inițială a fost ≥ 4 (scala 0-10).

Atât în DELTA 1 cât și în DELTA 2 o proporție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu delgocitinib sub formă de cremă au obținut IGA-CHE TS și o ameliorare ≥ 4 puncte a HESD începând chiar din săptămâna 4, comparativ cu cei care au utilizat substanța vehicul. O proporție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu delgocitinib sub formă de cremă a obținut HECSI-75 în săptămâna 8, comparativ cu cei care au utilizat substanța vehicul.

Figura 1 Proportia de pacienți care au obținut HESD ameliorare a pruritului ≥ 4 puncte și HESD ameliorare a durerii ≥ 4 puncte în timp – date combinate din DELTA 1 și DELTA 2



Î = interval de încredere

a. Pe baza numărului de pacienți a căror valoare inițială a fost ≥ 4 (scala 0-10).

Rezultate suplimentare privind calitatea vieții/raportate de pacienți

Atât în DELTA 1, cât și în DELTA 2, pacienții tratați cu delgocitinib sub formă de cremă au prezentat o ameliorare mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, în săptămâna 16, față de vizita inițială, comparativ cu substanța vehicul, pe scala impactului asupra eczemei mâinii (*Hand Eczema Impact Scale*, HEIS) (vezi Tabelul 4). HEIS este un instrument utilizat pentru evaluarea impactului perceput de pacient asupra activității sale zilnice (utilizarea săpunurilor/produselor de curățare, activitățile casnice care implică udarea mâinilor, spălatul, stânjeneala, frustrarea, somnul, serviciul și capacitatea de a ține sau a prinde obiecte). 9 elemente sunt notate pe o scală de 5 puncte, unde 0=„deloc” și 4=„foarte mult”, iar scorul HEIS este apoi calculat ca medie a acestor 9 elemente.

În cadrul DELTA 1 și DELTA 2, ameliorările mai mari semnificative din punct de vedere statistic privind calitatea vieții asociată sănătății, așa cum s-a măsurat prin DLQI, au fost observate la pacienții tratați cu delgocitinib, comparativ cu cei care au utilizat substanța vehicul, în săptămâna 16 (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4 Rezultate privind calitatea vieții/raportate de pacienți pentru delgocitinib sub formă de cremă în săptămâna 16 în DELTA 1 și DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N=325)	Substanță vehicul (N=162)	Delgocitinib (N=313)	Substanță vehicul (N=159)
HEIS, modificare LS medie față de vizita inițială ($\pm$ SE) ^a	-1,46 [§] ($\pm$ 0,05)	-0,82 ($\pm$ 0,08)	-1,45 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,64 ($\pm$ 0,08)
HEIS PDAL, modificare LS medie față de vizita inițială ($\pm$ SE) ^{a, b}	-1,46 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,86 ($\pm$ 0,08)	-1,48 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,66 ($\pm$ 0,08)
DLQI ameliorare $\geq$ 4 puncte, % respondenți ^{c, d}	74,4 [§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2 [§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§]p < 0,001

Toate valorile p au fost semnificative statistic, comparativ cu substanța vehicul, cu ajustarea pentru multiplicitate.

Abrevieri: LS=media celor mai mici pătrate; N=număr de pacienți în setul de analiză complet (toți pacienții randomizați și tratați); PDAL=limitări ale activității zilnice proximale; SE=eroare standard

- Datele după inițierea tratamentului de urgență, oprirea definitivă a tratamentului sau datele lipsă au fost considerate non-răspuns, utilizând cea mai puțin favorabilă observație raportată.
- HEIS PDAL evaluează abilitatea pacientului de a folosi săpun/produse de curățare, de a face menajul și de a se spăla. Scorul HEIS PDAL este calculat ca medie a acestor 3 elemente.
- Datele după inițierea tratamentului de urgență, oprirea definitivă a tratamentului sau datele lipsă au fost considerate non-răspuns.
- Pe baza numărului de pacienți a căror valoare inițială a fost $\geq$ 4.

Studiu extins (DELTA 3)

Pacienții care au finalizat studiul DELTA 1 sau DELTA 2 au fost eligibili pentru înrolarea în studiul extins, deschis, cu durată de 36 de săptămâni (DELTA 3). În DELTA 3, siguranța și eficacitatea pe termen lung ale tratamentului la nevoie cu delgocitinib au fost evaluate la 801 pacienți. Pacienții au început aplicarea cremei cu delgocitinib de două ori pe zi pe zonele afectate ori de câte ori scorul IGA-CHE a fost $\geq$ 2 (ușoară sau agravată) și au întrerupt tratamentul când s-a obținut un scor IGA-CHE de 0 sau 1 (intactă sau aproape intactă). Pacienții care au intrat în DELTA 3 cu un scor IGA-CHE de 0 sau 1 nu au mai reluat tratamentul până la pierderea răspunsului (scor IGA-CHE $\geq$ 2).

Proporția de pacienți care au obținut IGA-CHE 0 sau 1, HECSI-75, HECSI-90, HESD ameliorarea pruritului $\geq$ 4 puncte și HESD ameliorarea durerii $\geq$ 4 puncte după perioada inițială de tratament de 16 săptămâni cu delgocitinib sub formă de cremă s-au menținut până în săptămâna 52, cu tratament la nevoie. Din cei 560 de pacienți randomizați în tratamentul cu delgocitinib sub formă de cremă din studiile pivot (DELTA 1 și DELTA 2) înrolați în DELTA 3, numărul mediu de perioade de tratament a fost 1,5 (interval 0 - 6), durata medie a perioadei de tratament a fost de 123 de zile, iar numărul mediu cumulativ de zile cu răspuns prezent (zile cu un scor IGA-CHE de 0 sau 1 în perioada de tratament de 36 de săptămâni) a fost de 46. Numărul cumulativ mediu de zile cu răspuns prezent a fost de 111 în rândul pacienților care au obținut IGA-CHE TS în săptămâna 16 în studiile pivot.

La pacienții randomizați la tratamentul cu delgocitinib sub formă de cremă în studiile pivot care au obținut IGA-CHE TS în săptămâna 16, durata mediană a răspunsului în timpul întreruperii tratamentului a fost de 4 săptămâni, iar la 28,3% răspunsul s-a menținut timp de cel puțin 8 săptămâni. Timpul median pentru reobținerea scorului IGA-CHE de 0 sau 1 în urma reinițierii tratamentului a fost de 8 săptămâni. În rândul pacienților care nu au obținut IGA-CHE TS în săptămâna 16 de tratament cu delgocitinib în studiile pivot, 48,1% au obținut un scor IGA-CHE de 0 sau 1 cu tratament continuu cu delgocitinib în DELTA 3.

Studiu comparator activ de fază 3 comparativ cu alitretinoină (DELTA FORCE)

Eficacitatea și siguranța delgocitinib sub formă de cremă comparativ cu alitretinoină au fost evaluate într-un studiu randomizat, în regim orb pentru evaluator, de 24 de săptămâni, la 513 pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, cu ECM severă, așa cum este definită de un scor IGA-CHE de 4. Pacienții eligibili au avut un răspuns anterior inadecvat la corticosteroizi topici sau au fost cei la care nu s-au recomandat corticosteroizii topici. Pacienții au fost randomizați fie la tratamentul cu delgocitinib sub

formă de cremă 20 mg/g de două ori pe zi, timp de 16 săptămâni, fie la cel cu alitretinoină 30 mg capsule o dată pe zi (cu opțiunea de reducere la 10 mg o dată pe zi) timp de 12 săptămâni. Tratamentul poate continua până la 24 săptămâni. Oprirea definitivă a tratamentului (35,9% pentru alitretinoină față de 13,4% pentru delgocitinib) și utilizarea medicamentelor de urgență (8,1% pentru alitretinoină față de 4,7% pentru delgocitinib) au fost mai frecvente la pacienții tratați cu alitretinoină comparativ cu cei tratați cu delgocitinib.

Îmbunătățiri semnificativ mai mari din punct de vedere statistic pentru criteriile finale de evaluare principale, modificarea scorului HECSI față de momentul inițial la săptămâna 12, au fost obținute pentru delgocitinib sub formă de cremă comparativ cu alitretinoină. Îmbunătățiri semnificativ mai mari din punct de vedere statistic s-au obținut pentru delgocitinib sub formă de cremă pentru HECSI-90 și IGA-CHE TS. Rezultatele pentru criteriile finale de evaluare principale și cele secundare cele mai relevante sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5 Rezultatele eficacității în săptămâna 12 din DELTA FORCE – delgocitinib sub formă de cremă comparativ cu alitretinoină

	DELTA FORCE	
	Delgocitinib (N=250)	Alitretinoină (N=253)
HECSI, modificare LS medie față de valoarea inițială ($\pm$ SE) ^a	-67,6 [§] ($\pm$ 3,37)	-51,5 ($\pm$ 3,36)
HECSI-90, % respondenți ^{b, c}	38,6 [#] (96/249)	26,0 (65/250)
HECSI-75, % respondenți ^{b, d, e}	55,4 [*] (138/249)	46,0 (115/250)
IGA-CHE TS, % respondenți ^b	27,2 [#]	16,6

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Toate valorile p au fost semnificative statistic comparativ cu alitretinoina, cu ajustare pentru multiplicitate, cu excepția respondenților HECSI-75%, care nu a fost un criteriu final de evaluare ajustat pentru multiplicitate. Abrevieri: LS = media celor mai mici pătrate; N = număr de pacienți în setul de analiză complet; SE = eroare standard

a. Datele după inițierea tratamentului de urgență, oprirea definitivă a tratamentului sau datele lipsă au fost considerate non-răspuns utilizând cea mai puțin favorabilă observație reportată.

b. Datele după inițierea tratamentului de urgență, oprirea definitivă a tratamentului sau datele lipsă au fost considerate non-răspuns.

c. Respondenții HECSI-90 au fost pacienți cu ameliorare $\geq$ 90% a HECSI față de valoarea inițială.

d. Respondenții HECSI-75 au fost pacienți cu ameliorare $\geq$ 75% a HECSI față de valoarea inițială.

e. Respondenții HECSI-75% nu au fost un criteriu final de evaluare ajustat pentru multiplicitate.

Îmbunătățiri mai mari pentru delgocitinib sub formă de cremă măsurate prin modificarea medie a scorului HECSI comparativ cu alitretinoina au fost observate în săptămâna 1 și s-au menținut până în săptămâna 24.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu delgocitinib la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în tratamentul eczemei cronice a mâinii (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Farmacocinetica delgocitinib sub formă de cremă a fost evaluată într-un studiu care a inclus 15 pacienți adulți, cu vârsta între 22 și 69 de ani, cu ECM moderată până la severă. Pacienții au utilizat în medie 0,87 g de cremă cu delgocitinib 20 mg/g pe zonele afectate ale mâinilor și articulațiilor pumnului, de două ori pe zi, timp de 8 zile.

Media geometrică (GSD) a concentrației plasmatice maxime ($C_{\max}$) și zona de sub curba concentrației plasmatice de la momentul 0 la 12 ore (ASC_{0-12}) în ziua 8 a fost 0,46 ng/ml (1,74) și, respectiv, 3,7 ng x oră/ml (1,74). Starea de echilibru a fost obținută până în ziua 8. Expunerea sistemică (ASC și $C_{\max}$) între ziua 1 și ziua 8 a fost similară.

În urma aplicării de două ori pe zi a cremei cu delgocitinib 20 mg/g în DELTA 2, media geometrică a concentrației plasmatice observate la 2-6 ore de la aplicare în ziua 113 a fost cu 48% mai mică decât în ziua 8 (0,11 ng/ml și respectiv 0,21 ng/ml).

Biodisponibilitatea relativă a delgocitinib după aplicarea topică este de aproximativ 0,6%, comparativ cu administrarea orală sub formă de comprimate.

Distribuție

Pe baza unui studiu *in vitro*, delgocitinib se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 22 - 29%.

Metabolizare

Deoarece delgocitinib nu este supus unei metabolizări extinse, componenta plasmatică principală este delgocitinib nemodificat. În urma administrării orale, au fost detectați patru metaboliți (formați prin oxidare și glucuronoconjugare) cu valori de < 2% din concentrațiile plasmatice medii ale delgocitinib nemodificat. Metabolizarea limitată a delgocitinib este efectuată în principal prin intermediul CYP3A4/5 și într-o măsură mai mică prin intermediul CYP1A1, CYP2C19 și CYP2D6.

Studii de interacțiune *in vitro*

Pe baza datelor *in vitro*, delgocitinib nu inhibă sau induce enzimele citocromului P450 sau nu inhibă sistemele transportoare, cum ar fi transportorii anionici organici (OAT), polipeptidele transportoare anionice organice (OATP), transportorii cationici organici (OCT), P-glicoproteina (P-gp), proteina rezistenței cancerului mamar (BCRP), sau proteina de extruziune multi-medicamente și toxine (MATE) la concentrații relevante clinic.

Delgocitinib este un substrat al P-glicoproteinei (P-gp) și un substrat slab al transportorului cationic organic uman 2 (OCT2) și al transportorului anionic organic uman 3 (OAT3).

Eliminare

Delgocitinib este eliminat în principal prin excreție renală, deoarece aproximativ 70-80% din doza totală după administrare orală a fost identificată ca substanță nemodificată în urină.

După aplicări topice repetate de cremă cu delgocitinib, timpul de înjumătățire mediu al delgocitinib a fost estimat a fi de 20,3 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii formale pentru delgocitinib sub formă de cremă la pacienții cu insuficiență hepatică.

Din cauza expunerii sistemice minime la delgocitinib administrat topic și a metabolizării limitate a delgocitinib, este puțin probabil ca modificările funcției hepatice să aibă efect asupra eliminării delgocitinib (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai delgocitinib au fost analizați la 96 de pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată (RFG 30 - 89 ml/min/1,73 m²) în DELTA 2. Nu au existat diferențe relevante

clinic în farmacocinetica observată la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, comparativ cu populația de studiu generală. Este puțin probabil ca insuficiența renală să ducă la modificări importante clinic în cazul expunerii la delgocitinib, pe baza expunerii sistemice minime după administrarea topică. (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, fototoxicitatea, toleranța locală, sensibilizarea pielii și toxicitatea juvenilă. În studiile privind toxicitatea la doze repetate au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om în urma aplicării topice.

Carcinogenitate

Într-un studiu privind carcinogenitatea dermică cu durata de 2 ani efectuat la șoareci, nu s-a observat niciun rezultat neoplasic asociat medicamentului administrat topic sau sistemic (la expuneri de până la aproximativ de 600 de ori mai mari decât expunerea la om pe baza ASC).

Fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie

Delgocitinib administrat oral nu a generat efecte asupra fertilității la masculii de șobolan la nicio valoare mare a dozei (expuneri de aproximativ 1 700 de ori mai mari decât expunerea la om). La femelele de șobolan, delgocitinib administrat oral a generat efecte asupra fertilității (indice de fertilitate scăzut, mai puțini corpi luteali și mai puține implantări) la expuneri de aproximativ 5 800 de ori mai mari decât expunerea la om. Pierderile post-implantare și o scădere a numărului de embrioni vii au fost observate la expuneri de aproximativ 432 și, respectiv, 1 000 de ori mai mari decât expunerea la om.

Dezvoltarea embriofetală

Delgocitinib administrat oral nu a generat efecte adverse la fetus la șobolani sau iepuri, la expuneri de aproximativ 120 și, respectiv, 194 de ori mai mari decât expunerea la om. Efectele teratogene nu au fost observate la nicio doză studiată la șobolani sau iepuri (expuneri de aproximativ 1 400 și, respectiv, 992 de ori mai mari decât expunerea la om).

La șobolani, scăderea greutateii fetale și modificările scheletice au fost observate la expuneri de 512 ori mai mari decât expunerea la om și o tendință spre creștere a incidenței pierderilor post-implantare a fost observată la expuneri de aproximativ 1 400 de ori mai mari decât expunerea la om. La iepuri, o creștere a incidenței pierderilor post-implantare, un număr redus de fetuși vii și o tendință de scădere a greutateii fetale au fost observate la expuneri de aproximativ 922 de ori mai mari decât expunerea la om.

Nu este anticipat niciun efect în timpul sarcinii, deoarece expunerea sistemică la delgocitinib este neglijabilă. Ca măsură de precauție, este preferabil să se evite utilizarea delgocitinib în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Dezvoltarea pre și postnatală

Delgocitinib administrat oral la șobolani a dus la o viabilitate fetală scăzută și la greutate redusă a puilor în timpul perioadei postnatale timpurii, la expuneri > 2 000 de ori mai mari decât expunerea la om. Nu s-a constatat vreun efect la evaluările legate de comportament și învățare, maturizare sexuală sau performanță reproductivă la pui, la nicio doză studiată.

În urma administrării orale la femelele de șobolan cu lactație, delgocitinib a fost secretat în lapte la concentrații de aproximativ 3 ori mai mari decât cea plasmatică.

Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului/sugarului, deoarece expunerea sistemică la delgocitinib a femeilor care alăptează este neglijabilă. Prin urmare, delgocitinib poate fi utilizat în timpul alăptării (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic (E 1519)
Butilhidroxianisol (E 320)
Alcool cetostearilic
Acid citric monohidrat (E 330)
Edetat disodic
Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)
Parafină lichidă
Macrogol cetostearil eter
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere: 1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tub laminat cu strat tip barieră din aluminiu și strat interior din polietilenă de joasă densitate, prevăzut cu un capac detașabil din polipropilenă.

Mărimi de ambalaj:

- 1 tub de 15 g sau 60 g
- Ambalaj multiplu conținând 3 tuburi (2 tuburi de câte 15 g și 1 tub de 60 g)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/24/1851/001

EU/1/24/1851/002

EU/1/24/1851/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 septembrie 2024

10. DATA REVIZUIRI TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate de siguranță (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Anzupgo 20 mg/g cremă
delgocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g de cremă conține delgocitinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: alcool benzilic (E 1519), butilhidroxianisol (E 320), alcool cetostearilic, acid citric monohidrat (E 330), edetat disodic, acid clorhidric (E 507), parafină lichidă, macrogol cetostearil eter, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cremă

1 tub (15 g)

1 tub (60 g)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Anzupgo 20 mg/g

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Anzupgo 20 mg/g cremă
delgocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g de cremă conține delgocitinib 20 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: alcool benzilic (E 1519), butilhidroxianisol (E 320), alcool cetostearilic, acid citric monohidrat (E 330), edetat disodic, acid clorhidric (E 507), parafină lichidă, macrogol cetostearil eter, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cremă

Ambalaj multiplu: 3 tuburi (2 tuburi a 15 g și 1 tub a 60 g)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1851/003

Ambalaj multiplu conținând 3 tuburi (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Anzupgo 20 mg/g cremă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI**

Anzupgo 20 mg/g cremă
delgocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g de cremă conține delgocitinib 20 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: alcool benzilic (E 1519), butilhidroxianisol (E 320), alcool cetostearilic, acid citric monohidrat (E 330), edetat disodic, acid clorhidric (E 507), parafină lichidă, macrogol cetostearil eter, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cremă

1 tub (15 g)

1 tub (60 g)

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1851/003

Ambalaj multiplu conținând 3 tuburi (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Anzupgo 20 mg/g cremă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**TUB, 60 g****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Anzupgo 20 mg/g cremă
delgocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g de cremă conține delgocitinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: alcool benzilic (E 1519), butilhidroxianisol (E 320), alcool cetostearilic, acid citric monohidrat (E 330), edetat disodic, acid clorhidric (E 507), parafină lichidă, macrogol cetostearil eter, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cremă

60 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1851/002 60 g
EU/1/24/1851/003 Ambalaj multiplu conținând 3 tuburi (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

TUB, 15 g

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anzupgo 20 mg/g cremă
delgocitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 g de cremă conține delgocitinib 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: alcool benzilic (E 1519), butilhidroxianisol (E 320), alcool cetostearilic, acid citric monohidrat (E 330), edetat disodic, acid clorhidric (E 507), parafină lichidă, macrogol cetostearil eter, apă purificată.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Cremă

15 g

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare cutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

LEO Pharma A/S (ca sigla LEO)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Danemarca

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1851/001 15 g
EU/1/24/1851/003 Ambalaj multiplu conținând 3 tuburi (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Anzupgo 20 mg/g cremă delgocitinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Anzupgo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Anzupgo
3. Cum se utilizează Anzupgo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Anzupgo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Anzupgo și pentru ce se utilizează

Anzupgo conține substanța activă delgocitinib. Aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai kinazei Janus.

Anzupgo este utilizat la adulți pentru a trata eczema cronică a mâinii, moderată până la severă. Este utilizat dacă cremele pentru piele care conțin corticosteroizi nu acționează suficient de bine sau nu pot fi utilizate.

Anzupgo vizează diferite proteine (enzime) din corp denumite kinaze Janus. Acesta acționează prin blocarea activității a patru enzime specifice ale kinazei Janus, ceea ce ajută la reducerea inflamației și a răspunsurilor imune care cauzează eczema mâinii. Prin suprimarea acestor procese, Anzupgo poate contribui la ameliorarea problemei pielii și poate reduce mâncărimea și durerea. Acest lucru, la rândul său, poate crește capacitatea de a desfășura activitățile zilnice și poate îmbunătăți calitatea vieții.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Anzupgo

Nu utilizați Anzupgo

- dacă sunteți alergic la delgocitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Anzupgo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Copii și adolescenți

Nu utilizați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Anzupgo împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Utilizarea Anzupgo concomitent cu alte medicamente pe pielea afectată nu este recomandată, deoarece nu a fost studiată.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Efectele acestui medicament la femeile gravide nu sunt cunoscute; prin urmare, se recomandă evitarea utilizării Anzupgo dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Nu se cunoaște dacă delgocitinib se excretă în laptele uman, dar în corp se absorb cantități foarte mici din acest medicament. Astfel nu se anticipează niciun risc pentru copil și Anzupgo poate fi utilizat în timpul alăptării.

Cu toate acestea, dacă alăptați, trebuie să aveți grijă ca acest medicament să nu vină în contact cu mamelonul sau cu orice altă zonă de unde bebelușul îl poate ingera în timpul hrănirii.

Dacă îngrijiți un copil, trebuie, de asemenea, să aveți grijă să evitați contactul mâinii cu pielea copilului imediat după aplicarea Anzupgo. Aceasta este o măsură de precauție, pentru a evita expunerea inutilă a copilului la acest medicament. În cazul transferului accidental al cremei pe pielea sugarului, crema poate fi ștersă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să aibă vreo influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Anzupgo conține alcool benzilic, butilhidroxianisol și alcool cetostearilic

Acest medicament conține 10 mg de alcool benzilic (E 1519) per fiecare gram. Alcoolul benzilic poate cauza reacții alergice sau iritații locale moderate.

Butilhidroxianisol (E 320) poate provoca reacții cutanate locale (de exemplu, dermatita de contact), sau iritații ale ochilor și mucoaselor.

Alcoolul cetostearilic poate provoca reacții cutanate locale (de exemplu, dermatită de contact).

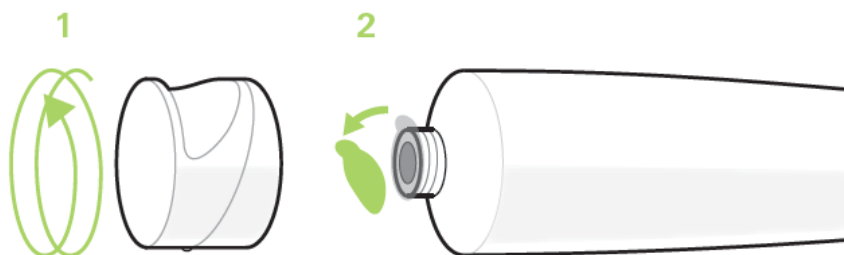
3. Cum se utilizează Anzupgo

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Anzupgo se utilizează numai pentru administrare pe piele. Evitați contactul cu ochii, gura sau nasul. Dacă crema ajunge în aceste zone, ștergeți-o complet și/sau îndepărtați crema cu apă.

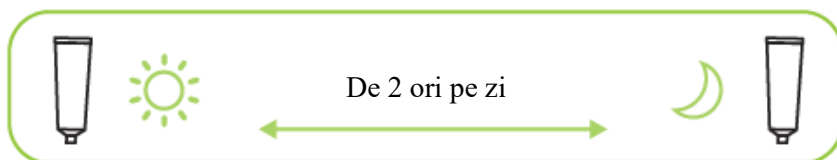
Înainte de prima utilizare

1. Desfaceți capacul.
2. Dezlipiți sigiliul din capătul superior al tubului. Înfiletați la loc capacul.



Doze și mod de administrare

- Evitați aplicarea altor produse pe piele, cum ar fi creme sau unguente, imediat înainte sau după aplicarea Anzupgo.
- Aplicați un strat subțire de Anzupgo, de două ori pe zi, pe zonele afectate de la nivelul mâinilor și articulațiilor pumnului. Asigurați-vă că pielea este curată și uscată.



Dacă altă persoană vă aplică crema pe piele, aceasta trebuie să se spele pe mâini după aplicare.

Cât timp trebuie să utilizați Anzupgo

- Trebuie să utilizați Anzupgo până când pielea devine intactă sau aproape intactă sau conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră.
- Când vă recomandă medicul dumneavoastră, puteți relua utilizarea Anzupgo, dacă reapar semnele sau simptomele de eczemă cronică a mâinii.
- Dacă nu observați nicio ameliorare după 12 săptămâni de tratament cu Anzupgo, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Anzupgo decât trebuie

Dacă ați aplicat prea mult Anzupgo, îndepărtați excesul.

Dacă uitați să utilizați Anzupgo

Dacă uitați să aplicați crema la momentul programat, aplicați-o imediat ce vă amintiți și apoi continuați conform schemei normale. Nu aplicați crema mai mult de două ori pe zi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

S-au raportat următoarele reacții adverse la Anzupgo:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții la nivelul locului de administrare (adică durere, mâncărime, roșeață și furnicături)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct, prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Anzupgo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe tub și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se congela.

Tubul trebuie eliminat la 1 an de la prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Anzupgo

- Substanța activă este delgocitinib. Fiecare gram de cremă conține 20 mg de delgocitinib.
- Celelalte componente sunt alcool benzilic (E 1519), butilhidroxianisol (E 320), alcool cetostearilic, acid citric monohidrat (E 330), edetat disodic, acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului), parafină lichidă, macrogol cetostearil eter și apă purificată (vezi pct. 2 „Anzupgo conține alcool benzilic, butilhidroxianisol și alcool cetostearilic”).

Cum arată Anzupgo și conținutul ambalajului

Anzupgo este o cremă de culoare albă până la maro deschis.

Anzupgo este furnizat în tuburi care conțin 15 sau 60 grame de cremă sau într-un ambalaj multiplu care conține 3 tuburi, două tuburi conținând câte 15 g și un tub conținând 60 g. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producător

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit ultima dată în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.