

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Anzupgo 20 mg/g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram kreme vsebuje 20 mg delgocitiniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En gram kreme vsebuje 10 mg benzilalkohola (E 1519), 0,2 mg butilhidroksianizola (E 320) in 72 mg cetil in stearylalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

bela do rjavkasta krema

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Anzupgo je indicirano za zdravljenje zmerne do hudega kroničnega ekcema rok (CHE – chronic hand eczema) pri odraslih, pri katerih topikalni kortikosteroidi ne zadoščajo ali niso primerni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Anzupgo morajo uvesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju kroničnega ekcema rok.

Odmerjanje

Na prizadeto kožo rok in zapestij je treba dvakrat na dan nanesti tanko plast zdravila Anzupgo, dokler koža ni brez simptomov ali skoraj brez simptomov (glejte poglavje 5.1). Priporočamo, da kremo nanašate v rednih presledkih, približno na 12 ur.

V primeru ponovnega pojava znakov in simptomov CHE (izbruhov) je treba po potrebi ponovno začeti dvakrat dnevno zdraviti prizadeta območja.

Zdravljenje je treba prekiniti, če po 12 tednih neprekinjenega zdravljenja ni opaziti izboljšanja.

Izpuščeni odmerki

Če je nanos zamujen, je treba kremo nanesti čim prej. Z nanašanjem je treba nadaljevati redno ob načrtovanem času.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno.

Okvarjeno delovanje jeter in ledvic

Študij z zdravilom Anzupgo pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali ledvic niso izvedli. Prilagajanje odmerka se zaradi minimalne sistemske izpostavljenosti topikalno uporabljenemu delgocitinibu vseeno ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Anzupgo pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Anzupgo je namenjeno samo za dermalno uporabo. Tanko plast zdravila Anzupgo je treba nanesti na čisto in suho kožo prizadetih predelov rok in zapestij. Bolniki se morajo neposredno pred uporabo zdravila Anzupgo in po njej izogibati uporabi drugih zdravil za topikalno uporabo (glejte poglavje 4.5). Sočasne uporabe z emolienti 2 uri pred uporabo in po uporabi delgocitiniba niso preučevali.

Če kremo bolniku nanese druga oseba, ji je treba naročiti, naj si po nanosu umije roke.

Izogibati se je treba stiku z očmi, usti ali drugimi sluznicami. Če pride do stika s sluznico, jo temeljito sperite z vodo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nemelanomski kožni karcinom

Pri bolnikih, ki so se zdravili z lokalnimi zaviralci JAK, so poročali o nemelanomskem kožnem karcinomu (NMSC – non-melanoma skin cancer), večinoma bazalnoceličnem karcinomu. Pri vseh bolnikih, še posebej tistih s tveganjem za nastanek kožnega raka, se priporoča redno pregledovanje kože na mestu aplikacije.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 10 mg benzilalkohola (E 1519) na en gram kreme.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije ali blago lokalno draženje.

Butilhidroksianizol

Butilhidroksianizol (E 320) lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in sluznic.

Cetil in stearylalkohol

Cetil in stearylalkohol lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja s topikalno ali sistemsko uporabljenim delgocitinibom niso izvedli (za študije medsebojnega delovanja *in vitro* glejte poglavje 5.2). Glede na omejeno presnovo delgocitiniba, uporabo na omejeni površini telesa (roke in zapestja) in minimalno sistemsko izpostavljenost topikalno uporabljenemu delgocitinibu obstaja majhna možnost medsebojnega delovanja s sistemskimi terapijami.

Uporabe delgocitiniba v kombinaciji z drugimi zdravili za topikalno uporabo niso ovrednotili, zato sočasna uporaba na istem predelu kože ni priporočljiva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi delgocitiniba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izidov nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je uporabi zdravila Anzupgo med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

Učinkov na dojenega novorojenčka/otroka ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost doječe ženske delgocitinibu zanemarljiva (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Anzupgo se lahko uporablja med dojenjem.

Pri uporabi zdravila Anzupgo med dojenjem je treba po nanosu kreme na roke in/ali zapestja paziti, da ne pride do neposrednega stika s prsno bradavico ali kožo okrog nje.

Iz previdnostnih razlogov je treba pri negi dojenčka takoj po nanosu kreme Anzupgo na roke in/ali zapestja paziti, da se izognete neposrednemu stiku s kožo.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila delgocitinib na plodnost ni na voljo.

Na podlagi ugotovitev pri samcih podgan je peroralno dajanje delgocitiniba povzročilo zmanjšano plodnost pri izpostavljenosti, za katero velja, da v zadostni meri presega izpostavljenost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

Študije na živalih niso pokazale učinkov na plodnost pri samcih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Anzupgo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili reakcije na mestu aplikacije (1,0 %).

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah. Neželeni učinki so predstavljeni po organskih sistemih po MedDRA in pogostnosti z uporabo naslednjih kategorij: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcije na mestu aplikacije*

* glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu aplikacije

V treh združenih kliničnih študijah, ki so bile nadzorovane z vehiklom in so trajale 16 tednov, so pri 1,0 % bolnikov, zdravljenih s kremo z delgocitinibom, poročali o 9 reakcijah na mestu aplikacije (vključno z bolečino na mestu aplikacije, parestezijo na mestu aplikacije, pruritumom na mestu aplikacije in eritemom na mestu aplikacije). 8 reakcij na mestu nanosa je bilo blagih, ena pa zmerna. 7 od 9 se jih je pojavilo v prvem tednu zdravljenja. Nobena reakcija na mestu aplikacije ni povzročila prekinitve zdravljenja in mediana časa do izzvenenja je bila 3 dni.

Stopnja dogodkov reakcije na mestu aplikacije v dolgoročni podaljšani študiji (0,56 dogodka na 100 bolnikov-let opazovanja) je bila nižja kot v 16-tedenskih kliničnih študijah, nadzorovanih z vehiklom (4,11 dogodka na 100 bolnikov-let opazovanja).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi minimalne sistemske absorpcije delgocitiniba po topikalni uporabi zdravila Anzupgo ni pričakovati sistemskih znakov prevelikega odmerjanja. Pri nanosu prevelike količine kreme je treba odvečno količino obrisati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva, učinkovine za zdravljenje dermatitisa, razen kortikosteroidov, oznaka ATC: D11AH11

Mehanizem delovanja

Delgocitinib je zaviralec vseh Janusovih kinaz (JAK), ki v odvisnosti od koncentracije deluje na aktivnost vseh štirih članov družine encimov JAK, ki jo sestavljajo JAK1, JAK2, JAK3 in tirozin kinaza 2 (TYK2).

V človeških celicah zaviranje poti JAK-STAT z delgocitinibom zmanjšuje signalizacijo več vnetnih citokinov (vključno z interlevkini (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, granulocitne in makrofagne

kolonije stimulirajočim faktorjem (GM-CSF) in interferonom (IFN)- α), kar zmanjšuje imunske in vnetne odzive v celicah, pomembnih za patologijo CHE.

Farmakodinamični učinki

V temeljiti študiji QT pri zdravih osebah ni bilo znakov, da bi peroralno uporabljen delgocitinib v enkratnih odmerkih do 12 mg (približno 200-kratnik izpostavljenosti človeka po topikalnem nanosu, na podlagi C_{max}) podaljšal interval QTc. Zato ni pričakovati, da bi zdravilo Anzupgo v pogojih klinične uporabe vplivalo na repolarizacijo srca.

Študije dermalne varnosti

Klinične študije na zdravih osebah so pokazale, da krema z delgocitinibom ne povzroča fototoksičnih kožnih reakcij ali fotoalergijskih kožnih reakcij.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost kreme z delgocitinibom so ocenili v dveh ključnih randomiziranih, dvojno slepih in z vehiklom nadzorovanih študijah podobne zasnove (DELTA 1 in DELTA 2). CHE je bil opredeljen kot ekcem rok, ki je vztrajal več kot 3 mesece ali se je v zadnjih 12 mesecih ponovil dvakrat ali večkrat. V študije je bilo vključenih 960 bolnikov, starih 18 let ali več, z zmerno do hudo obliko kroničnega ekcema rok, kot je bilo opredeljeno z globalno oceno raziskovalca za kronični ekcem rok (IGA-CHE – Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema) 3 ali 4 (zmerna ali huda oblika) (glejte preglednico 2), pri čemer je bila potrebna izhodiščna ocena srbečice v dnevniku simptomov ekcema rok (HESD – Hand Eczema Symptom Diary) ≥ 4 točke. Primerni so bili bolniki, ki so se v preteklosti nezadostno odzvali na topikalne kortikosteroide, ali tisti, pri katerih topikalni kortikosteroidi niso priporočljivi (npr. zaradi pomembnih neželenih učinkov ali varnostnih tveganj).

Preglednica 2: Globalna ocena raziskovalca za kronični ekcem rok (Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema, IGA-CHE)

Resnost IGA-CHE	Rezultat IGA-CHE	Znaki in intenzivnost
Brez simptomov	0	Brez znakov eritema, luščenja, hiperkeratoze/lihenifikacije, vezikulacije, edema ali fisur
Skoraj brez simptomov	1	Komaj zaznaven eritem Brez znakov luščenja, hiperkeratoze/lihenifikacije, vezikulacije, edema ali fisur
Blaga	2	Vsaj eno od naslednjega: • Rahel, vendar očiten eritem (rožnat) • Rahlo, vendar očitno luščenje (večinoma drobne luske) • Rahla, vendar očitna hiperkeratoza/lihenifikacija in vsaj eno od naslednjega: • Razpršeni vezikli, brez erozije • Komaj otipljiv edem • Površinske fisure
Zmerna	3	Vsaj eno od naslednjega: • Jasno zaznaven eritem (modrikasto rdeč) • Jasno zaznavno luščenje (grobe luske) • Jasno zaznavna hiperkeratoza/lihenifikacija in vsaj eno od naslednjega: • Grozdasti vezikli, brez vidne erozije • Očiten edem • Očitne fisure
Huda	4	Vsaj eno od naslednjega: • Izrazit eritem (temno ali svetlo rdeč) • Izrazite in debele luske • Izrazita hiperkeratoza/lihenifikacija in vsaj eno od naslednjega: • Visoka gostota veziklov z erozijami • Izrazit edem • Ena ali več globokih fisur

V študijah DELTA 1 in DELTA 2 so bolniki 16 tednov na prizadeta mesta na rokah in zapestjih dvakrat na dan nanašali kremo z delgocitinibom 20 mg/g ali kremo z vehiklom. Vsi bolniki, ki so končali obe ključni študiji, so se lahko vključili v dolgoročno podaljšano študijo DELTA 3.

Opazovani dogodki

V študijah DELTA 1 in DELTA 2 je bil primarni opazovani dogodek delež bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje po merilih IGA-CHE uspešno (IGA-CHE TS – IGA-CHE treatment success), opredeljeno kot ocena IGA-CHE 0 (brez simptomov) ali 1 (skoraj brez simptomov: komaj zaznaven eritem) z vsaj dvostopenjskim izboljšanjem od izhodiščne vrednosti do 16. tedna. Instrument IGA-CHE ocenjuje resnost splošne bolezni udeleženca in temelji na 5-stopenjski lestvici od 0 (brez) do 4 (huda).

Dodatni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali indeks resnosti ekcema rok (HECSI – Hand Eczema Severity Index) in HESD v različnih časovnih točkah. HECSI ocenjuje resnost šestih kliničnih znakov (eritem, infiltracija/papulacija, vezikli, fisure, luščenje in edem) in obseg lezij na vsakem od petih predelov rok (konice prstov, prsti, dlani, hrbtna stran rok in zapestja). HESD je vsakodnevni instrument s 6 postavkami po navedbah bolnikov (PRO – patient-reported outcome) in je namenjen ocenjevanju najhujše resnosti znakov in simptomov CHE (srbenje, bolečina, razpokanost, rdečina, suhost in luščenje) z uporabo 11-stopenjske številske ocenjevalne lestvice.

Značilnosti ob izhodišču

V vseh skupinah zdravljenja v študijah DELTA 1 in DELTA 2 je bila povprečna starost 44,1 leta, 7,6 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 64,4 % je bilo žensk, 90,4 % je bilo belcev, 3,5 % Azijcev in 0,7 % črncev. Pogostnost CHE po glavnih podtipih je bila 35,9 % za atopični ekcem rok, 21,5 % za hiperkeratotični ekcem, 19,6 % za dražec kontaktni dermatitis, 13,9 % za alergijski kontaktni

dermatitis, 9,1 % za vezikularni ekcem rok (pomfoliks) in 0,1 % za kontaktno urtikarijo/proteinski kontaktni dermatitis. V študijah DELTA 1 in DELTA 2 je imelo 71,6 % bolnikov izhodiščno oceno IGA-CHE 3 (zmeren CHE), 28,4 % bolnikov pa izhodiščno oceno IGA-CHE 4 (hud CHE). Povprečna izhodiščna ocena indeksa dermatološke kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index) je bila 12,5, ocena HECSI 71,6, ocena HESD pa 7,1. Povprečna ocena srbečice in bolečine po HESD je bila 7,1 oziroma 6,7.

Klinični odziv

Študiji DELTA 1 in DELTA 2

V študijah DELTA 1 in DELTA 2 je v primerjavi z vehiklom v 16. tednu statistično značilno večji delež bolnikov, ki so bili randomizirani za kremo z delgocitinibom, dosegel primarni opazovani dogodek IGA-CHE TS. Rezultati za primarne in najpomembnejše sekundarne opazovane dogodke, nadzorovane za multipliciteto, so predstavljeni v preglednici 3. Slika 1 prikazuje delež bolnikov, ki so sčasoma v študijah DELTA 1 in DELTA 2 dosegli izboljšanje srbečice po HESD za ≥ 4 točke in izboljšanje bolečine po HESD za ≥ 4 točke.

Preglednica 3 Rezultati učinkovitosti kreme z delgocitinibom v 16. tednu v študijah DELTA 1 in DELTA 2

	Študija DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N = 325)	Vehikel (N = 162)	Delgocitinib (N = 313)	Vehikel (N = 159)
IGA-CHE TS, % odzivnih bolnikov ^a	19,7 [#]	9,9	29,1 [§]	6,9
HECSI-90, % odzivnih bolnikov ^{a, b}	29,5 [§]	12,3	31,0 [§]	8,8
HECSI-75, % odzivnih bolnikov ^{a, c}	49,2 [§]	23,5	49,5 [§]	18,2
HECSI, povprečna % sprememba LS od izhodišča ($\pm$ SE) ^d	-56,5 [§] ($\pm$ 3,4)	-21,2 ($\pm$ 4,8)	-58,9 [§] ($\pm$ 3,2)	-13,4 ($\pm$ 4,5)
Izboljšanje srbečice po HESD za ≥ 4 točke, % odzivnih bolnikov ^{a, e}	47,1 [§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2 [§] (146/309)	19,9 (31/156)
Izboljšanje bolečine po HESD za ≥ 4 točke, % odzivnih bolnikov ^{a, e}	49,1 [§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6 [§] (143/294)	22,7 (32/141)
Izboljšanje po HESD za ≥ 4 točke, % odzivnih bolnikov ^{a, e}	47,2 [§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5 [§] (137/308)	20,9 (32/153)

#p < 0,01, §p < 0,001

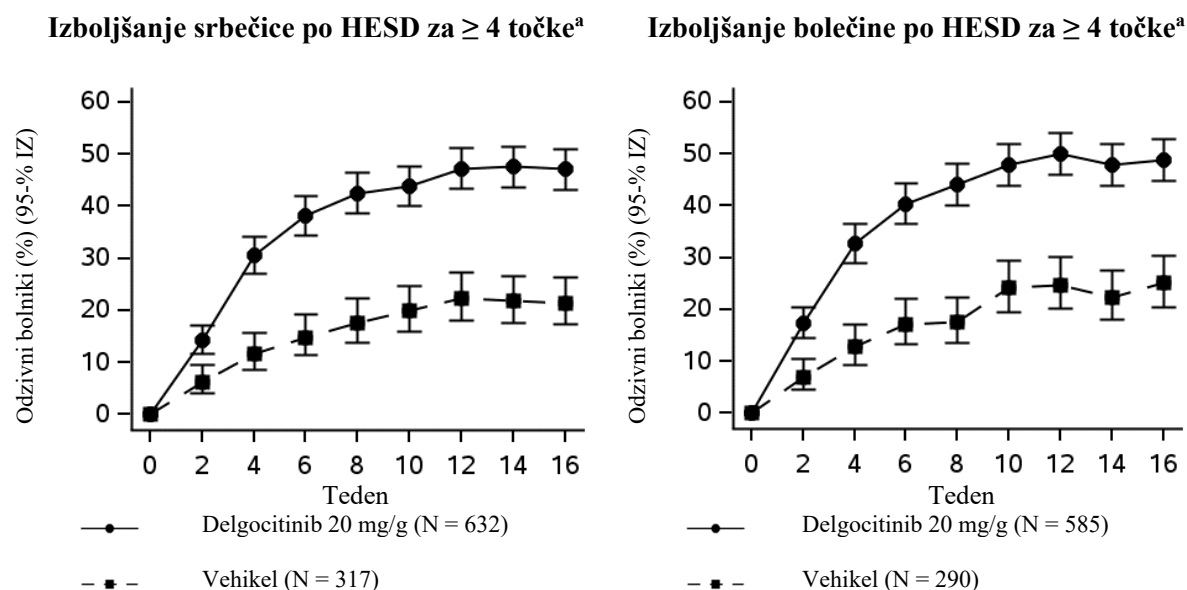
Vse vrednosti p so bile statistično značilne v primerjavi z vehiklom s prilagoditvijo za multipliciteto.

Okrajšave: LS = najmanjši kvadrati (least squares); N = število bolnikov v celotnem naboru za analizo (number of patients in the full analysis set) (vsi bolniki, ki so bili randomizirani in so prejeli odmere); SE = standardna napaka (standard error)

- Podatki po uvedbi rešilnega zdravljenja, trajni prekinitvi zdravljenja ali manjkajoči podatki so bili obravnavani kot odsotnost odziva.
- Odzivni bolniki za HECSI-90 so bili bolniki z izboljšanjem po HECSI za ≥ 90 % od izhodišča.
- Odzivni bolniki za HECSI-75 so bili bolniki z izboljšanjem po HECSI za ≥ 75 % od izhodišča.
- Podatki po uvedbi rešilnega zdravljenja, trajni prekinitvi zdravljenja ali manjkajoči podatki so bili obravnavani kot odsotnost odziva z uporabo najslabšega opažanja, prenesenega naprej.
- Na podlagi števila bolnikov z izhodiščno vrednostjo ≥ 4 (lestvica od 0 do 10).

Tako v študiji DELTA 1 kot DELTA 2 je v primerjavi z vehiklom statistično značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s kremo z delgocitinibom, dosegel IGA-CHE TS in izboljšanje po HESD za ≥ 4 točke že v 4. tednu. V 8. tednu je v primerjavi z vehiklom statistično značilno večji delež bolnikov, zdravljenih s kremo z delgocitinibom, dosegel HECSI-75.

Slika 1 Delež bolnikov, ki so sčasoma dosegli izboljšanje srbečice po HESD za ≥ 4 točke in izboljšanje bolečine po HESD za ≥ 4 točke – združeni podatki iz študij DELTA 1 in DELTA 2



IZ = interval zaupanja

a. Na podlagi števila bolnikov z izhodiščno vrednostjo ≥ 4 (lestvica od 0 do 10).

Dodatna kakovost življenja/izidi po navedbah bolnikov

Pri bolnikih, zdravljenih s kremo z delgocitinibom, je bilo v primerjavi z vehiklom v študiji DELTA 1 in tudi DELTA 2 izboljšanje od izhodiščne vrednosti do 16. tedna po lestvici vpliva na ekcem rok (HEIS – Hand Eczema Impact Scale) (glejte preglednico 4) statistično značilno večje. HEIS je instrument, ki se uporablja za ocenjevanje bolnikovega zaznanega vpliva na njegove vsakodnevne dejavnosti (uporaba mila/čistilnih sredstev, gospodinjska opravila, pri katerih se roke zmočijo, umivanje, zadrega, frustracije, spanje, delo in sposobnost držanja ali prijemanja predmetov). 9 postavk se ocenjuje na 5-stopenjski lestvici, kjer 0 pomeni »sploh ne« in 4 pomeni »zelo«, rezultat HEIS pa se nato izračuna kot povprečje 9 postavk.

V študijah DELTA 1 in DELTA 2 so v 16. tednu pri bolnikih, zdravljenih z delgocitinibom, opazili statistično značilno večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, merjene z vprašalnikom DLQI, v primerjavi z vehiklom (glejte preglednico 4).

Preglednica 4 Rezultati za kakovost življenja/izide po navedbah bolnikov za kremo z delgocitinibom v 16. tednu v študijah DELTA 1 in DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N = 325)	Vehikel (N = 162)	Delgocitinib (N = 313)	Vehikel (N = 159)
HEIS, povprečna sprememba LS od izhodišča ($\pm$ SE) ^a	-1,46 [§] ($\pm$ 0,05)	-0,82 ($\pm$ 0,08)	-1,45 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,64 ($\pm$ 0,08)
HEIS PDAL, povprečna sprememba LS od izhodišča ($\pm$ SE) ^{a, b}	-1,46 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,86 ($\pm$ 0,08)	-1,48 [§] ($\pm$ 0,06)	-0,66 ($\pm$ 0,08)
Izboljšanje po DLQI za ≥ 4 točke, % odzivnih bolnikov ^{c, d}	74,4 [§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2 [§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§]p < 0,001

Vse vrednosti p so bile statistično značilno v primerjavi z vehiklom s prilagoditvijo za multipliciteto.

Okrajšave: LS = najmanjši kvadrati (least squares); N = število bolnikov v celotnem naboru za analizo (vsi bolniki, ki so bili randomizirani in so prejeli odmerek); PDAL = proksimalne omejitve vsakodnevnih dejavnosti (proximal daily activity limitations); SE = standardna napaka (standard error)

- Podatki po uvedbi rešilnega zdravljenja, trajni prekinitvi zdravljenja ali manjkajoči podatki so bili obravnavani kot odsotnost odziva z uporabo najslabšega opažanja, prenesenega naprej.
- HEIS PDAL ocenjuje bolnikovo sposobnost uporabe mila/čistilnih sredstev, opravljanja gospodinjskih del in umivanja. Ocena po HEIS PDAL se izračuna kot povprečje 3 postavk.
- Podatki po uvedbi rešilnega zdravljenja, trajni prekinitvi zdravljenja ali manjkajoči podatki so bili obravnavani kot odsotnost odziva.
- Na podlagi števila bolnikov z izhodiščno vrednostjo ≥ 4 .

Podaljšana študija (DELTA 3)

Bolniki, ki so končali študijo DELTA 1 ali DELTA 2, so bili primerni za sodelovanje v 36-tedenski odprti podaljšani študiji (DELTA 3). V študiji DELTA 3 so pri 801 bolniku ocenili dolgoročno varnost in učinkovitost zdravljenja z delgocitinibom po potrebi. Bolniki so začeli kremo z delgocitinibom dvakrat na dan nanašati na prizadeta območja, kadar je bila ocena IGA-CHE ≥ 2 (blago ali slabše), zdravljenje pa so prekinili, ko je bila dosežena ocena IGA-CHE 0 ali 1 (brez znakov ali skoraj brez znakov). Bolniki, ki so vstopili v študijo DELTA 3 z oceno IGA-CHE 0 ali 1, se niso zdravili do izgube odziva (ocena IGA-CHE ≥ 2).

Deleži bolnikov, ki so dosegli IGA-CHE 0 ali 1, HECSI-75, HECSI-90, izboljšanje srbečice po HESD za ≥ 4 točke in izboljšanje bolečine po HESD za ≥ 4 točke po začetnem 16-tedenskem obdobju zdravljenja s kremo z delgocitinibom, so se po potrebi zdravili še do 52. tedna. Med 560 bolniki, ki so bili v ključnih študijah (DELTA 1 in DELTA 2) randomizirani na zdravljenje s kremo z delgocitinibom in nato vključeni v študijo DELTA 3, je bilo povprečno število obdobj zdravljenja 1,5 (razpon od 0 do 6), povprečno trajanje obdobja zdravljenja 123 dni, povprečno kumulativno število dni z odzivom (dni z oceno IGA-CHE 0 ali 1 v 36-tedenskem obdobju zdravljenja) pa je bilo 46. Povprečno kumulativno število dni z odzivom je bilo 111 med bolniki, ki so v ključnih študijah v 16. tednu dosegli IGA-CHE TS.

Med bolniki, ki so bili v ključnih študijah randomizirani na kremo z delgocitinibom in so v 16. tednu dosegli IGA-CHE TS, je bila mediana trajanja odziva med prekinitvijo zdravljenja 4 tedne, 28,3 % bolnikov pa je ohranilo odziv vsaj 8 tednov. Mediana časa do ponovnega doseganja rezultata IGA-CHE 0 ali 1 po ponovni uvedbi zdravljenja je bila 8 tednov. Med bolniki, ki v 16. tednu zdravljenja z delgocitinibom v ključnih študijah niso dosegli IGA-CHE TS, jih je 48,1 % z nadaljevanjem zdravljenja z delgocitinibom v študiji DELTA 3 doseglo IGA-CHE 0 ali 1.

Študija 3. faze s primerjalno učinkovino v primerjavi z alitretinoinom (DELTA FORCE)

Učinkovitost in varnost kreme z delgocitinibom v primerjavi z alitretinoinom sta bili ocenjeni v randomizirani, za ocenjevalca slepi, 24-tedenski študiji s 513 bolniki, starimi 18 let in več, s hudim CHE, kot je bilo opredeljeno z oceno IGA-CHE 4. Primerni so bili bolniki, ki so se v preteklosti nezadostno odzvali na topikalne kortikosteroide, ali tisti, pri katerih topikalni kortikosteroidi niso priporočljivi. Bolnike so randomizirali bodisi v skupino, ki se je 16 tednov dvakrat na dan zdravila s kremo z delgocitinibom 20 mg/g, ali v skupino, ki je 12 tednov enkrat na dan prejela alitretinoin 30 mg kapsule (z možnostjo zmanjšanja odmerka na 10 mg enkrat na dan). Zdravljenje se je lahko

nadaljevalo do 24 tednov. Trajna prekinitve zdravljenja (35,9 % za alitretinoin v primerjavi s 13,4 % za delgocitinib) in uporaba rešilnega zdravljenja (8,1 % za alitretinoin v primerjavi s 4,7 % za delgocitinib) sta bili pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z alitretinoinom, kot pri bolnikih, zdravljenih z delgocitinibom.

V primerjavi z alitretinoinom je bilo pri kremi z delgocitinibom doseženo statistično značilno večje izboljšanje primarnega opazovanega dogodka, in sicer spremembe ocene HECSI od izhodiščne vrednosti do 12. tedna. Statistično značilno večje izboljšanje je bilo pri kremi z delgocitinibom doseženo tudi za HECSI-90 in IGA-CHE TS. Rezultati za primarne in najpomembnejše sekundarne opazovane dogodke so predstavljeni v preglednici 5.

Preglednica 5 Rezultati učinkovitosti v 12. tednu iz študije DELTA FORCE – krema z delgocitinibom v primerjavi z alitretinoinom

	DELTA FORCE	
	Delgocitinib (N = 250)	Alitretinoin (N = 253)
HECSI, povprečna sprememba LS od izhodišča ($\pm$ SE) ^a	-67,6 [§] ($\pm$ 3,37)	-51,5 ($\pm$ 3,36)
HECSI-90, % odzivnih bolnikov ^{b, c}	38,6 [#] (96/249)	26,0 (65/250)
HECSI-75, % odzivnih bolnikov ^{b, d, e}	55,4 [*] (138/249)	46,0 (115/250)
IGA-CHE TS, % odzivnih bolnikov ^b	27,2 [#]	16,6

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Vse vrednosti p so bile statistično značilne v primerjavi z alitretinoinom s prilagoditvijo za multipliciteto, razen % odzivnih bolnikov za HECSI-75, ki ni bil opazovani dogodek, prilagojen za multipliciteto.

Okrajšave: LS = najmanjši kvadrati (least squares); N = število bolnikov v celotnem naboru za analizo (number of patients in the full analysis set); SE = standardna napaka (standard error)

a. Podatki po uvedbi rešilnega zdravljenja, trajni prekinitvi zdravljenja ali manjkajoči podatki so bili obravnavani kot odsotnost odziva z uporabo najslabšega opažanja, prenesenega naprej.

b. Podatki po uvedbi rešilnega zdravljenja, trajni prekinitvi zdravljenja ali manjkajoči podatki so bili obravnavani kot odsotnost odziva.

c. Odzivni bolniki za HECSI-90 so bili bolniki z izboljšanjem po HECSI za ≥ 90 % od izhodišča.

d. Odzivni bolniki za HECSI-75 so bili bolniki z izboljšanjem po HECSI za ≥ 75 % od izhodišča.

e. Odstotek (%) odzivnih bolnikov za HECSI-75 ni bil opazovani dogodek, prilagojen za multipliciteto.

Večje izboljšanje pri kremi z delgocitinibom, merjeno s povprečno spremembo ocene HECSI v primerjavi z alitretinoinom, so opazili v 1. tednu in se je nadaljevalo do 24. tedna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z delgocitinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega ekcema rok (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Farmakokinetiko kreme z delgocitinibom so ocenili v študiji, v katero je bilo vključenih 15 odraslih bolnikov, starih od 22 do 69 let, z zmernim do hudim CHE. Bolniki so si na prizadete dele rok in zapestij dvakrat na dan v povprečju 8 dni nanašali 0,87 g kreme z delgocitinibom 20 mg/g.

Geometrična sredina (GSD) največje koncentracije v plazmi (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracije v času med 0 in 12 urami (AUC_{0-12}) na 8. dan je bila 0,46 ng/ml (1,74) oz. 3,7 ng*h/ml (1,74). Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo na 8. dan. Sistemska izpostavljenost (AUC in C_{max}) med 1. in 8. dnem je bila podobna.

Po dvakrat dnevni uporabi delgocitiniba 20 mg/g kreme v študiji DELTA 2 je bila geometrična sredina koncentracije v plazmi, opažena v času od 2 do 6 ur po uporabi na 113. dan, za 48 % manjša kot na 8. dan (0,11 ng/ml oziroma 0,21 ng/ml).

Relativna biološka uporabnost delgocitiniba po topikalni uporabi je približno 0,6 % v primerjavi z dajanjem v obliki peroralnih tablet.

Porazdelitev

Na podlagi študije *in vitro* je vezava delgocitiniba na plazemske beljakovine od 22 % do 29 %.

Biotransformacija

Ker delgocitinib ni podvržen obsežni presnovi, je glavna sestavina v plazmi nespremenjen delgocitinib. Po peroralnem dajanju so odkrili štiri presnovke (nastale z oksidacijo in glukuronidno konjugacijo) v < 2 % povprečnih nespremenjenih koncentracij delgocitiniba v plazmi. Omejena presnova delgocitiniba poteka predvsem prek CYP3A4/5 in v manjši meri prek CYP1A1, CYP2C19 in CYP2D6.

Študije medsebojnega delovanja *in vitro*

Na podlagi podatkov *in vitro* delgocitinib v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira ali inducira encimov citokroma P450 ali zavira prenašalnih sistemov, kot so prenašalci organskih anionov (OAT – organic anion transporter), polipeptidi za prenos organskih anionov (OATP – organic anion transporting polypeptide), prenašalci organskih kationov (OCT – organic cation transporter), P-glikoprotein (P-gp), beljakovina odpornosti pri raku dojk (BCRP – breast cancer resistance protein) ali beljakovine za izločanje več zdravil in toksinov (MATE – multidrug and toxin extrusion protein).

Delgocitinib je substrat P-glikoproteina (P-gp) in šibek substrat humanega prenašalca organskih kationov 2 (OTC2) in humanega prenašalca organskih anionov 3 (OAT3).

Izločanje

Delgocitinib se primarno izloča skozi ledvice, saj je bilo približno od 70 do 80 % celotnega odmerka po peroralnem jemanju v urinu nespremenjenega.

Po večkratni topikalni uporabi kreme z delgocitinibom je bila povprečna razpolovna doba delgocitiniba ocenjena na 20,3 ure.

Posebne populacije

Okvara jeter

Formalnih študij kreme z delgocitinibom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli.

Zaradi minimalne sistemske izpostavljenosti topikalno uporabljenemu delgocitinibu in omejene presnove delgocitiniba je malo verjetno, da bi spremembe v delovanju jeter vplivale na izločanje delgocitiniba (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Farmakokinetični parametri delgocitiniba so bili analizirani pri 96 bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (eGFR od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) v študiji DELTA 2. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic v primerjavi s celotno študijsko populacijo niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Ni verjetno, da bi okvara delovanja ledvic povzročila klinično pomembne spremembe v izpostavljenosti delgocitinibu, ker topikalna uporaba povzroči minimalno sistemske izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti, fototoksičnosti, lokalnega prenašanja, senzibilizacije kože in juvenilne toksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Učinke v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so opazili le pri izpostavljenosti, za katero se je štelo, da dovolj presega največjo izpostavljenost ljudi po topikalni uporabi.

Kancerogenost

V 2-letni študiji dermalne kancerogenosti pri miših niso opazili lokalnih ali sistemskih neoplastičnih sprememb, povezanih z zdravilom (pri izpostavljenostih, ki so bile do približno 600-krat večje od izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC).

Plodnost in zgodnji razvoj zarodka

Peroralno uporabljeni delgocitinib ni vplival na plodnost pri nobenem ocenjenem odmerku pri samcih podgan (izpostavljenost je bila približno 1700-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri samicah podgan je peroralno uporabljeni delgocitinib vplival na plodnost samic (nižji indeks plodnosti, manjše število rumenih telesc in manjše število implantacij) pri izpostavljenosti, ki je bila približno 5800-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Postimplantacijske izgube in zmanjšanje števila živih zarodkov so opazili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 432-krat oziroma 1000-krat večja od izpostavljenosti pri človeku.

Embriofetalni razvoj

Peroralno uporabljen delgocitinib ni povzročil škodljivih učinkov na plod pri podganah ali kuncih pri izpostavljenosti, ki je približno 120-krat oziroma 194-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Teratogenih učinkov niso opazili pri nobenem preiskovanem odmerku pri podganah ali kuncih (izpostavljenost je bila približno 1400-krat oziroma 992-krat večja od izpostavljenosti izpostavljenosti pri človeku).

Pri podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila 512-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili zmanjšanje telesne mase ploda in skeletne spremembe, pri izpostavljenosti, ki je bila približno 1400-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, pa so opazili trend povečanja postimplantacijskih izgub. Pri kuncih so pri izpostavljenosti, ki je približno 992-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili povečanje postimplantacijskih izgub, manjše število živih plodov in trend zmanjšanja mase ploda.

Učinkov med nosečnostjo ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost delgocitinibu zanemarljiva. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi delgocitiniba bolje izogibati (glejte poglavje 4.6).

Pred- in postnatalni razvoj

Peroralno dajanje delgocitiniba pri podganah je povzročilo zmanjšano viabilnost plodov in manjšo telesno maso mladičev v zgodnjem postnatalnem obdobju pri izpostavljenosti, ki je bila > 2000-krat večja od izpostavljenosti ljudi. Pri nobenem od preučevanih odmerkov ni bilo vpliva na oceno vedenja in učenja, spolno dozorevanje ali razmnoževanje potomcev.

Po peroralnem dajanju podganam v laktaciji se je delgocitinib izločal v mleko v koncentracijah, ki so bile približno 3-krat večje od koncentracij v plazmi.

Učinkov na dojenega novorojenčka/otroka ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost doječe ženske delgocitinibu zanemarljiva. Delgocitinib se zato lahko uporablja med dojenjem (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzilalkohol (E 1519)
butilhidroksianizol (E 320)
cetil in stearylalkohol
citronska kislina monohidrat (E 330)
dinatrijev edetat
klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH)
tekoči parafin
makrogol cetil stearileter
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: 1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Laminatna tuba z aluminijasto pregradno plastjo in notranjo plastjo iz polietilena nizke gostote, opremljena s polipropilenskim snemljivim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja:

- 1 tuba s 15 g ali 60 g
- skupna pakiranja, ki vsebujejo 3 tube (2 tubi s 15 g in 1 tubo s 60 g)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1851/001

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 20 mg delgocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: benzilalkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetil in stearylalkohol, citronska kislina monohidrat (E 330), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (E 507), tekoči parafin, makrogol cetil stearileter, prečiščena voda.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

1 tuba (15 g)

1 tuba (60 g)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Anzupgo 20 mg/g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 20 mg delgocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: benzilalkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetil in stearylalkohol, citronska kislina monohidrat (E 330), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (E 507), tekoči parafin, makrogol cetil stearileter, prečiščena voda.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

Skupno pakiranje: 3 tube (2 tubi s 15 g in 1 tuba s 60 g)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1851/003

Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (2 tubi s 15 g in 1 tuba s 60 g) tube

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Anzupgo 20 mg/g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 20 mg delgocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: benzilalkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetil in stearylalkohol, citronska kislina monohidrat (E 330), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (E 507), tekoči parafin, makrogol cetil stearileter, prečiščena voda.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

1 tuba (15 g)

1 tuba (60 g)

Sestavni del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1851/003

Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (2 tubi s 15 g in 1 tuba s 60 g) tube

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Anzupgo 20 mg/g

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**TUBA, 60 g****1. IME ZDRAVILA**

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 20 mg delgocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: benzilalkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetil in stearylalkohol, citronska kislina monohidrat (E 330), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (E 507), tekoči parafin, makrogol cetil stearileter, prečiščena voda.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

60 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1851/002	60 g
EU/1/24/1851/003	Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (2 tubi s 15 g in 1 tuba s 60 g) tube

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**TUBA, 15 g****1. IME ZDRAVILA**

Anzupgo 20 mg/g krema
delgocitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 20 mg delgocitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: benzilalkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetil in stearylalkohol, citronska kislina monohidrat (E 330), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (E 507), tekoči parafin, makrogol cetil stearileter, prečiščena voda.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

15 g

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

dermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1851/001 15 g
EU/1/24/1851/003 Skupno pakiranje, ki vsebuje 3 (2 tubi s 15 g in 1 tuba s 60 g) tube

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Anzupgo 20 mg/g krema delgocitinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Anzupgo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Anzupgo
3. Kako uporabljati zdravilo Anzupgo
4. Možni neželeni učinki:
5. Shranjevanje zdravila Anzupgo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Anzupgo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Anzupgo vsebuje učinkovino delgocitinib. Sodi v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janusove kinaze.

Zdravilo Anzupgo se uporablja pri odraslih za zdravljenje zmerne do hudega kroničnega ekcema rok. Uporablja se, ko kortikosteroidne kreme za roke ne delujejo dovolj dobro ali jih ni mogoče uporabljati.

Zdravilo Anzupgo ciljno deluje na različne beljakovine (encime) v telesu, ki se imenujejo Janusove kinaze. Deluje tako, da blokira aktivnost štirih specifičnih encimov Janusove kinaze, s čimer pomaga zmanjšati vnetje in imunske odzive, ki povzročajo ekcem rok. Z zaviranjem teh procesov lahko zdravilo Anzupgo pripomore k izboljšanju stanja kože ter zmanjšanju srbečice in bolečine. S tem pa lahko poveča sposobnost opravljanja vsakodnevnih dejavnosti in lahko izboljša tudi kakovost življenja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Anzupgo

Ne uporabljajte zdravila Anzupgo

- če ste alergični na delgocitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Anzupgo se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Otroci in mladostniki

Zdravila ne uporabljajte pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker pri tej starostni skupini ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Anzupgo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba zdravila Anzupgo hkrati z drugimi zdravili na prizadeti koži ni priporočljiva, saj je niso proučili.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Učinki tega zdravila pri nosečnicah niso znani, zato se raje izognite uporabi zdravila Anzupgo, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Ni znano, ali delgocitinib prehaja v materino mleko, vendar se le majhne količine tega zdravila absorbirajo v telo. Tveganja za otroka zato ni pričakovati in zdravilo Anzupgo se lahko uporablja med dojenjem.

Če dojite, morate vseeno paziti, da to zdravilo ne pride v neposredni stik s prsno bradavico ali katerim koli drugim predelom, kjer bi ga dojenček lahko zaužil med dojenjem.

Če skrbite za dojenčka, morate prav tako paziti, da se takoj po uporabi zdravila Anzupgo izognete stiku roke z njegovo kožo. To je previdnostni ukrep za omejitev nepotrebne izpostavljenosti dojenčka temu zdravilu. V primeru nenamernega prenosa kreme na dojenčkovo kožo je mogoče kremo obrisati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje ali uporabe strojev.

Zdravilo Anzupgo vsebuje benzilalkohol, butilhidroksianizol in cetil in stearylalkohol

To zdravilo vsebuje 10 mg benzilalkohola (E 1519) na gram. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije ali blago lokalno draženje.

Butilhidroksianizol (E 320) lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in sluznic.

Cetil in stearylalkohol lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

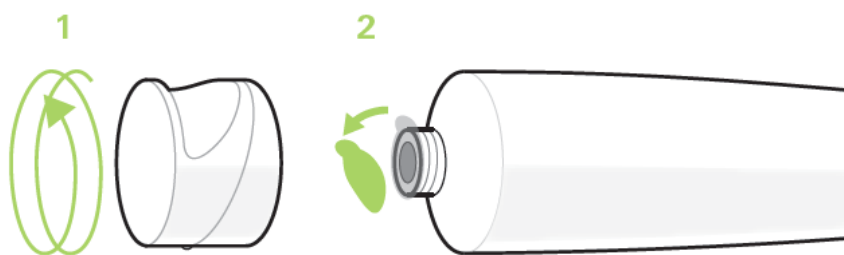
3. Kako uporabljati zdravilo Anzupgo

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Anzupgo je samo za uporabo na koži. Izogibajte se stiku z očmi, usti ali nosom. Če se krema znajde na katerem koli od teh predelov, jo temeljito obrišite in/ali sperite z vodo.

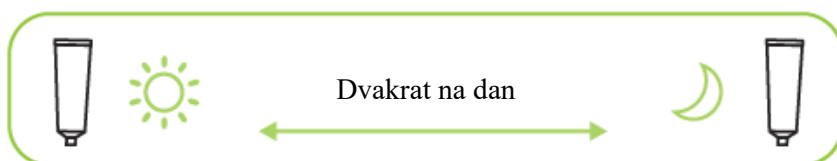
Pred prvo uporabo

1. Odvijte pokrovček.
2. Odluščite tesnilo na zgornjem koncu tube. Privijte pokrovček nazaj.



Odmerjanje in način uporabe

- Neposredno pred uporabo zdravila Anzupgo ali po njej na kožo ne nanašajte drugih izdelkov, kot so kreme ali mazila.
- Dvakrat na dan nanesite tanek sloj zdravila Anzupgo na prizadete predele rok in zapestij. Prepričajte se, da je vaša koža čista in suha.



Če vam to zdravilo na kožo nanese kdo drug, si mora po nanosu umiti roke.

Kako dolgo morate uporabljati zdravilo Anzupgo

- Zdravilo Anzupgo je treba uporabljati, dokler vaša koža ne postane zdrava ali skoraj zdrava, ali po navodilih zdravnika.
- Po navodilih zdravnika lahko ponovno začnete uporabljati zdravilo Anzupgo, če se ponovno pojavijo znaki ali simptomi kroničnega ekcema rok.
- Če po 12 tednih zdravljenja z zdravilom Anzupgo ne opazite izboljšanja, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Anzupgo, kot bi smeli

Če ste nanesli preveč zdravila Anzupgo, odvečno količino obrišite.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Anzupgo

Če pozabite nanesti kremo ob predvidenem času, to storite takoj, ko se spomnite, nato pa nadaljujte z običajnim urnikom. Kreme ne nanašajte več kot dvakrat na dan.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Anzupgo so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu nanosa (tj. bolečina, srbečica, rdečina in mravljinčenje)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Anzupgo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte.

Tube je treba 1 leto po prvem odprtju zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Anzupgo

- Učinkovina je delgocitinib. En gram kreme vsebuje 20 mg delgocitiniba.
- Druge sestavine so benzilalkohol (E 1519), butilhidroksianizol (E 320), cetil in stearilalkohol, citronska kislina monohidrat (E 330), dinatrijev edetat, klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavanje pH), tekoči parafin, makrogol cetil stearileter in prečiščena voda (glej poglavje 2 »Zdravilo Anzupgo vsebuje benzilalkohol, butilhidroksianizol in cetil in stearilalkohol«).

Izgled zdravila Anzupgo in vsebina pakiranja

Zdravilo Anzupgo je bela do rjavkasta krema.

Zdravilo Anzupgo je na voljo v tubah, ki vsebujejo 15 ali 60 gramov kreme, ali v skupnih pakiranjih, ki obsegajo 3 tube, tj. 2 tubi, od katerih vsaka vsebuje 15 g, in 1 tubo, ki vsebuje 60 g. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.