ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anzupgo 20 mg/g krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram kremu zawiera 20 mg delgocytynibu (delgocitinib).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden gram kremu zawiera 10 mg alkoholu benzylowego (E 1519), 0,2 mg butylohydroksyanizolu (E 320) oraz 72 mg alkoholu cetostearylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

Krem w kolorze białym do lekko brązowego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Anzupgo jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wyprysku rąk (ang. *chronic hand eczema*, CHE) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, u których działanie miejscowo stosowanych kortykosteroidów jest niewystarczające lub nieodpowiednie (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Anzupgo powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu przewlekłego wyprysku rąk.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież (w wieku co najmniej 12 lat)
Należy nakładać cienką warstwę produktu Anzupgo dwa razy na dobę na zmienioną chorobowo skórę rąk i nadgarstków do czasu całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia objawów (patrz punkt 5.1). Zalecane jest nakładanie kremu w regularnych odstępach czasu, w przybliżeniu co 12 godzin.

W przypadku nawrotu przedmiotowych i podmiotowych objawów CHE (zaostrzenia) należy w razie potrzeby wznowić leczenie dotkniętych chorobowo obszarów skóry dwa razy na dobę.

Leczenie należy przerwać, jeśli po 12 tygodniach ciągłej terapii nie obserwuje się poprawy.

Pominięta dawka

Jeśli pominięto nałożenie kremu w ustalonym czasie, należy nałożyć go jak najszybciej. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w regularnych porach.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Anzupgo u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Jednakże nie zaleca się dostosowywania dawki z uwagi na minimalną ekspozycję ogólnoustrojową na delgocytynib po zastosowaniu miejscowym (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Anzupgo u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Anzupgo przeznaczony jest wyłącznie do stosowania na skórę. Należy nakładać cienką warstwę produktu Anzupgo na czystą i suchą skórę zmienionych chorobowo obszarów rąk i nadgarstków. Pacjenci powinni unikać nakładania innych produktów do stosowania miejscowego bezpośrednio przed i po nałożeniu produktu Anzupgo (patrz punkt 4.5). Nie badano jednoczesnego stosowania produktów nawilżających skórę w ciągu 2 godzin przed i po zastosowaniu delgocytynibu w postaci kremu.

Jeśli osoba inna niż pacjent nakłada krem na skórę pacjenta, należy pouczyć taką osobę o konieczności umycia rąk po nałożeniu.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego z oczami, ustami i innymi błonami śluzowymi. Jeśli dojdzie do kontaktu produktu z błonami śluzowymi, należy przepłukać je dokładnie wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

U pacjentów leczonych miejscowo inhibitorami JAK zgłaszano przypadki nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC), głównie raka podstawnokomórkowego. Okresowe badanie skóry w miejscu stosowania produktu jest zalecane u wszystkich pacjentów, w szczególności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego skóry.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Alkohol benzylowy
Ten produkt leczniczy zawiera 10 mg alkoholu benzylowego (E 1519) w jednym gramie kremu. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne lub łagodne miejscowe podrażnienie.

Butylohydroksyanizol
Butylohydroksyanizol (E 320) może powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

Alkohol cetostearylowy
Alkohol cetostearylowy może powodować miejscową reakcją skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji obejmujących miejscowo lub ogólnoustrojowo stosowanego delgocytynibu (patrz punkt 5.2, w którym opisano badania interakcji w warunkach *in vitro*). Biorąc pod uwagę ograniczony metabolizm delgocytynibu, stosowanie na ograniczoną powierzchnię ciała (ręce i nadgarstki), jak również minimalną ekspozycję ogólnoustrojową na delgocytynib stosowany miejscowo, istnieje małe ryzyko interakcji z produktami leczniczymi stosowanymi ogólnoustrojowo.

Nie oceniano stosowania delgocytynibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi miejscowo i nie zaleca się takiego jednoczesnego stosowania na tych samych obszarach skóry.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania delgocytynibu u kobiet w okresie w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Anzupgo w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy spodziewać się wpływu na organizm noworodków/niemowląt karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na delgocytynib u kobiet karmiących piersią jest znikoma (patrz punkt 5.3).

Produkt Anzupgo może być stosowany w okresie karmienia piersią.

W przypadku stosowania produktu Anzupgo w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do bezpośredniego kontaktu z brodawką sutkową i jej okolicą po nałożeniu kremu na ręce i (lub) nadgarstki.

Jako środek ostrożności zaleca się zachowanie ostrożności, aby unikać bezpośredniego kontaktu ze skórą podczas pielęgnowania niemowlęcia bezpośrednio po nałożeniu produktu Anzupgo na ręce i (lub) nadgarstki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu delgocytynibu na płodność u ludzi.

Biorąc pod uwagę obserwacje dotyczące samic szczurów, doustne podawanie delgocytynibu powodowało zmniejszenie płodności przy wartościach ekspozycji uznanych za istotnie przekraczające ekspozycję u ludzi (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Anzupgo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu aplikacji (1,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 wyszczególniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych. Działania niepożądane podano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i zgodnie z częstością występowania z zastosowaniem następujących kategorii: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000).

Tabela 1 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu aplikacji*

* patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu aplikacji
W ramach trzech badań klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną stosującą podłoże kremu, do tygodnia 16. zgłoszono łącznie 9 przypadków reakcji w miejscu aplikacji (w tym ból w miejscu aplikacji, parestezje w miejscu aplikacji, świąd w miejscu aplikacji i rumień w miejscu aplikacji) u 1,0% pacjentów leczonych delgocytynibem w kremie. 8 przypadków reakcji w miejscu aplikacji było o nasileniu łagodnym, a jeden umiarkowanym. 7 z 9 przypadków wystąpiło podczas pierwszego tygodnia leczenia. Żaden przypadek reakcji w miejscu aplikacji nie spowodował przerwania leczenia, a mediana czasu do ustąpienia reakcji wynosiła 3 dni.

Wskaźnik częstości występowania reakcji w miejscu aplikacji w długoterminowym badaniu kontynuacyjnym (0,56 zdarzenia na 100 pacjentolat obserwacji) był mniejszy niż w 16-tygodniowych badaniach prowadzonych z grupą kontrolną stosującą podłoże kremu (4,11 zdarzenia na 100 pacjentolat obserwacji).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania delgocytynibu w postaci kremu oceniano u 98 pacjentów (w wieku od 12 do 17 lat; n = 74 w grupie stosującej delgocytynib w postaci kremu, n = 24 w grupie stosującej podłoże kremu) z umiarkowaną lub ciężką postacią CHE w ramach 16-tygodniowego badania klinicznego z grupą kontrolną stosującą podłoże kremu (DELTA TEEN). Profil bezpieczeństwa u młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie oczekuje się wystąpienia ogólnoustrojowych objawów przedawkowania po miejscowym zastosowaniu produktu Anzupgo z uwagi na minimalne wchłanianie ogólnoustrojowe delgocytynibu. W razie nałożenia zbyt dużej ilości kremu należy zetrzeć jego nadmiar.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne, leki przeciw zapaleniu skóry, z wyłączeniem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH11

Mechanizm działania

Delgocytynib jest nieselektywnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK), ukierunkowanym na działanie wszystkich czterech członków rodziny enzymów JAK, czyli JAK1, JAK2, JAK3 i kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) w sposób zależny od stężenia.

W komórkach ludzkich hamowanie szlaku JAK-STAT przez delgocytynib powoduje osłabienie sygnalizacji kilku cytokin prozapalnych [w tym interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) i interferonu (IFN)-α] i tym samym osłabiając odpowiedź odpornościową i zapalną w komórkach związanych z procesem patologicznym w CHE.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu oceniającym odstęp QT u zdrowych ochotników nie wykazano działania wydłużającego odstęp QTc przy doustnym podawaniu delgocytynibu w pojedynczej dawce do 12 mg (co w przybliżeniu 200 razy przekracza ekspozycję u ludzi ocenianą jako C_{max} po zastosowaniu miejscowym). W związku tym nie oczekuje się, aby produkt Anzupgo wpływał na repolaryzację serca w warunkach stosowania klinicznego.

Badania bezpieczeństwa stosowania na skórę

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że delgocytynib w kremie nie powodował fototoksycznych ani fotoalergicznych reakcji skórnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność delgocytynibu w kremie oceniano w dwóch kluczowych badaniach klinicznych podobnie zaprojektowanych (DELTA 1 i DELTA 2), prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną stosującą podłoże kremu. CHE zdefiniowano jako wyprysk rąk utrzymujący się przez ponad 3 miesiące lub nawracający dwa lub więcej razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Do tych badań włączono 960 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z umiarkowaną lub ciężką postacią CHE, z wynikiem 3 lub 4 (nasilenie umiarkowane lub ciężkie) wg skali globalnej oceny badacza dla przewlekłego wyprysku rąk (ang. *Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema*, IGA-CHE) (patrz tabela 2) i wymaganym wynikiem wyjściowej oceny świądu ≥ 4 wg dzienniczka dotyczącego objawów wyprysku rąk (ang. *Hand Eczema Symptom Diary*, HESD). U pacjentów kwalifikujących się do badania występowała uprzednio niewystarczająca odpowiedź na miejscowo stosowane kortykosteroidy lub mieli oni przeciwwskazania do miejscowego stosowania kortykosteroidów (np. z powodu istotnych działań niepożądanych lub zagrożenia bezpieczeństwa).

Tabela 2 Ocena w skali IGA-CHE (ang. Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema)

Nasilenie w skali IGA-CHE	Wynik w skali IGA-CHE	Objaw i intensywność
Bez zmian skórnych	0	Brak objawów rumienia, łuszczenia, hiperkeratozy/zliszajowacenia, pęcherzyków, obrzęku lub pęknięć.
Prawie bez zmian skórnych	1	Ledwo zauważalny rumień Brak oznak łuszczenia, hiperkeratozy/zliszajowacenia, pęcherzyków, obrzęku lub pęknięć.
Łagodne	2	Co najmniej jeden z poniższych: • Lekki, ale widoczny rumień (różowy) • Lekkie, ale widoczne łuszczenie (głównie drobne łuski) • Lekka, ale wyraźna hiperkeratoza/zliszajowacenie i co najmniej jeden z poniższych: • Rozsiane pęcherzyki, bez nadżerki • Ledwie wyczuwalny obrzęk • Powierzchowne pęknięcia
Umiarkowane	3	Co najmniej jeden z poniższych: • Bardzo wyraźny rumień (bladoczerwony) • Bardzo wyraźne łuszczenie (chropowate łuski) • Bardzo wyraźna hiperkeratoza/zliszajowacenie i co najmniej jeden z poniższych: • Skupiska pęcherzyków, bez widocznej nadżerki • Wyraźny obrzęk • Wyraźne pęknięcia
Ciężkie	4	Co najmniej jeden z poniższych: • Wyraźny rumień (ciemno- lub jasnoczerwony) • Wyraźne i chropowate łuszczenie • Wyraźna hiperkeratoza/zliszajowacenie i co najmniej jeden z poniższych: • Bardzo gęsto usiane pęcherzyki, z nadżerkami • Wyraźny obrzęk • Jedno lub więcej głębokich pęknięć

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 pacjenci stosowali delgocytynib 20 mg/g w postaci kremu lub same podłoże kremu dwa razy na dobę na objęte chorobą obszary na rękach i nadgarstkach przez 16 tygodni. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli udział w jednym z tych dwóch kluczowych badań kwalifikowali się do włączenia do długoterminowego badania kontynuacyjnego DELTA 3.

Punkty końcowe
W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano powodzenie leczenia (ang. *treatment success*, TS) wg skali IGA-CHE (IGA-CHE TS), zdefiniowane jako ocena w skali IGA-CHE wynosząca 0 (bez zmian skórnych) lub 1 (prawie bez zmian skórnych, tylko ledwo zauważalny rumień) z poprawą o co najmniej 2 punkty w stosunku do oceny wyjściowej w tygodniu 16. Skala IGA-CHE ocenia ogólny stopnień nasilenia choroby pacjenta i obejmuje 5 punktów, od 0 (bez zmian skórnych) do 4 (ciężkie).

Dodatkowe kryteria oceny skuteczności obejmowały ocenę w skali stopnia nasilenia wyprysku rąk (ang. *Hand Eczema Severity Index*, HECSI) i HEDS w różnych punktach czasowych. Skala HECSI ocenia stopień nasilenia sześciu objawów klinicznych (rumień, naciekanie/obecność grudek, pęcherze, pęknięcia, łuszczenie się i obrzęk) oraz zasięg zmian na każdym z pięciu obszarów ręki (czubki palców, palce, wnętrze dłoni, grzbiet dłoni i nadgarstki). HESD to 6-elementowa skala efektów leczenia zgłaszanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcome*, PRO) codziennie, mająca na celu ocenę największego stopnia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych CHE (świąd, ból, pękanie, zaczerwienienie, suchość i łuszczenie się skóry) na 11-punktowej skali numerycznej.

Charakterystyka wyjściowa
We wszystkich grupach leczenia w badaniach DELTA 1 i DELTA 2 średni wiek wynosił 44,1 roku, 7,6% pacjentów miało 65 lat lub było starszych, 64,4% stanowiły kobiety, 90,4% było rasy białej, 3,5% było pochodzenia azjatyckiego, a 0,7% pacjentów było rasy czarnej. Częstość występowania CHE, w zależności od podstawowego podtypu, wynosiła 35,9% dla atopowego wyprysku rąk, 21,5% dla wyprysku hiperkeratotycznego, 19,6% dla kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia, 13,9% dla alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, 9,1% dla pęcherzykowego (potnicowego) wyprysku rąk i 0,1% dla pokrzywki kontaktowej / kontaktowego białkowego zapalenia skóry. W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 71,6% pacjentów miało wyjściowy wynik oceny w skali IGA-CHE wynoszący 3 (CHE o umiarkowanym nasileniu), a 28,4% miało wyjściowy wynik oceny IGA-CHE równy 4 (CHE o ciężkim nasileniu). Średni wyjściowy wynik oceny wg Wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) wyniósł 12,5, wynik oceny wg skali HECSI wyniósł 71,6, a wynik oceny wg skali HESD wyniósł 7,1. Średni wynik oceny świądu i bólu wg skali HESD wyniósł, odpowiednio, 7,1 i 6,7.

Odpowiedź kliniczna

Badania DELTA 1 i DELTA 2
W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 w tygodniu 16. statystycznie znamiennie większy odsetek pacjentów zrandomizowanych do grupy, w której stosowano delgocytynib w postaci kremu, osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy (IGA-CHE TS) w porównaniu z grupą pacjentów stosujących podłoże kremu. Wyniki dla pierwszorzędowych i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych skontrolowanych wobec porównań wielokrotnych przedstawiono w tabeli 3. Rycina 1 przedstawia odsetek pacjentów w badaniach DELTA 1 i DELTA 2, u których uzyskano poprawę w ocenie świądu wg HESD o co najmniej 4 punkty i poprawę w ocenie bólu wg HESD o co najmniej 4 punkty w przebiegu czasu.

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności delgocytynibu w kremie w tygodniu 16. w badaniach DELTA 1 i DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocytynib (N=325)	**Podłoże (N=162)**	**Delgocytynib (N=313)**	**Podłoże (N=159)**
IGA-CHE TS, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a]	19,7[#]	9,9	29,1[§]	6,9
HECSI-90, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, b]	29,5[§]	12,3	31,0[§]	8,8
HECSI-75, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, c]	49,2[§]	23,5	49,5[§]	18,2
HECSI, zmiana % średniej LS w stosunku do wartości wyjściowej (SE)[d]	-56,5[§] (3,4)	-21,2 (4,8)	-58,9[§] (3,2)	-13,4 (4,5)
Poprawa wyniku oceny świądu wg skali HESD o ≥ 4, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, e]	47,1[§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2[§] (146/309)	19,9 (31/156)
Poprawa oceny bólu wg HESD o ≥ 4, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, e]	49,1[§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6[§] (143/294)	22,7 (32/141)
Poprawa wyniku oceny wg skali HESD o ≥ 4, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, e]	47,2[§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5[§] (137/308)	20,9 (32/153)

#p < 0,01; §p < 0,001

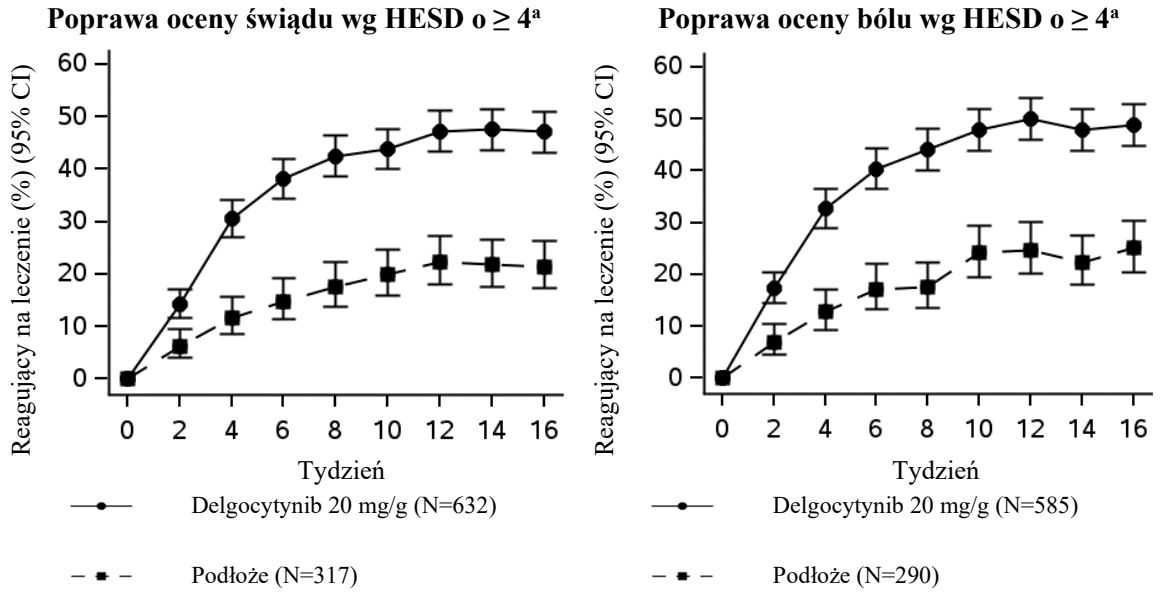
Wszystkie wartości *p* były statystycznie znamienne wobec podłoża kremu z korektą wobec porównań wielokrotnych.

Wykaz skrótów: LS=najmniejsze kwadraty (*Least Squares*); N=liczba pacjentów w populacji pełnej analizy (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali lek stosowany w badaniu); SE=błąd standardowy (*Standard Error*)

a. Dane uzyskane po rozpoczęciu leczenia doraźnego, po całkowitym zakończeniu leczenia lub brakujące dane zostały uznane za wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie. Na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowanego według regionu i wyjściowego wyniku w skali IGA-CHE.
b. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie z wynikiem HECSI-90, to pacjenci, u których wystąpiła poprawa wyników oceny wg skali HECSI o ≥ 90% w stosunku do oceny wyjściowej.
c. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie z wynikiem HECSI-75, to pacjenci, u których wystąpiła poprawa wyników oceny wg skali HECSI o ≥ 75% w stosunku do oceny wyjściowej.
d. Dane uzyskane po rozpoczęciu leczenia doraźnego, całkowitym zakończeniu leczenia lub brakujące dane zostały uznane za wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie, stosując metodę imputacji przeniesienia najgorszej obserwacji (ang. *worst observation carried forward*, WOCF). Na podstawie analizy kowariancji skorygowanej pod kątem regionu, wyjściowego wyniku w skali IGA-CHE i wartości wyjściowej.
e. W oparciu o liczbę pacjentów z wyjściową oceną ≥ 4 (skala 0-10).

Zarówno w badaniu DELTA 1, jak i DELTA 2 statystycznie znamiennie większy odsetek pacjentów leczonych delgocytynibem w postaci kremu osiągnął IGA-CHE TS i poprawę wyników oceny wg skali HESD o najmniej 4 punkty już w tygodniu 4. w porównaniu z pacjentami stosującymi podłoże kremu. U statystycznie znamiennie większego odsetka pacjentów leczonych delgocytynibem w kremie uzyskano wynik HECSI-75 w tygodniu 8., w porównaniu z odsetkiem pacjentów, u których stosowano podłoże.

Rycina 1 Odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę wyników oceny świądu wg skali HESD o ≥ 4 punkty i poprawę wyników oceny bólu wg skali HESD o ≥ 4 punkty w przebiegu czasu.



CI = Przedział ufności (*Confidence Interval*)
a. W oparciu o liczbę pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny ≥ 4 (skala 0-10).

Dodatkowe oceny jakości życia / efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów
Zarówno w badaniu DELTA 1, jak i DELTA 2, u pacjentów leczonych delgocytynibem w postaci kremu wykazano statystycznie znamiennie większą poprawę wyników oceny wg kwestionariusza wpływu wyprysku rąk (ang. *Hand Eczema Impact Scale*, HEIS) w stosunku do punktu wyjściowego do tygodnia 16. (patrz tabela 4). HEIS służy do oceny postrzeganego przez pacjenta wpływu na codzienne czynności (korzystanie z mydła/produktów do mycia, prace domowe wiążące się z zamaczaniem rąk, mycie się, zażenowanie, frustracja, sen, praca, zdolność trzymania lub chwytania przedmiotów). Tych 9 elementów jest ocenianych w 5-punktowej skali od 0 („Wcale") do 4 („Bardzo mocno"), a ocena wg HEIS jest wyliczana jako średnia z ocen 9 elementów.

W badaniach DELTA 1 i DELTA 2 w tygodniu 16. zaobserwowano statystycznie znamiennie większą poprawę zależnej od zdrowia jakości życia ocenianej wg DLQI u pacjentów leczonych delgocytynibem w porównaniu z pacjentami stosującymi podłoże (patrz tabela 4).

Tabela 4 Oceny jakości życia / efekty leczenia delgocytynibem w kremie zgłaszane przez pacjentów w tygodniu 16. w badaniach DELTA 1 i DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocytynib (N=325)	**Podłoże (N=162)**	**Delgocytynib (N=313)**	**Podłoże (N=159)**
HEIS, zmiana średniej LS w stosunku do wartości wyjściowej (SE)[a]	-1,46[§] (0,05)	-0,82 (0,08)	-1,45[§] (0,06)	-0,64 (0,08)
HEIS PDAL, zmiana średniej LS w stosunku do wartości wyjściowej (SE)[a, b]	-1,46[§] (0,06)	-0,86 (0,08)	-1,48[§] (0,06)	-0,66 (0,08)
Poprawa wyników oceny wg DLQI o ≥ 4 punkty, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[c, d]	74,4[§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2[§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§]$p < 0,001$

Wszystkie wartości *p* były statystycznie znamienne wobec podłoża kremu z korektą wobec porównań wielokrotnych.

Wykaz skrótów: LS=najmniejsze kwadraty (*Least Squares*); N=liczba pacjentów w populacji pełnej analizy (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali lek stosowany w badaniu); PDAL=ograniczenie codziennych aktywności (*Proximal Daily Activity Limitation*); SE=błąd standardowy (*Standard Error*)

a. Dane uzyskane po rozpoczęciu leczenia doraźnego, po całkowitym zakończeniu leczenia lub dane brakujące zostały uznane za wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie, stosując metodę imputacji najgorszego przeniesienia obserwacji (ang. *worst observation carried forward*, WOCF). Na podstawie analizy kowariancji skorygowanej pod kątem regionu, wyjściowego wyniku w skali IGA-CHE i wartości wyjściowej.
b. Podskala HEIS PDAL ocenia zdolność pacjenta do używania mydła/produktów do mycia, wykonywania prac domowych i mycia się. Wynik oceny HEIS PDAL wyliczany jest jako średnia z ocen cząstkowych tych 3 elementów.
c. Dane uzyskane po rozpoczęciu leczenia doraźnego, po całkowitym zakończeniu leczenia lub dane brakujące zostały uznane za wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie. Na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowanego według regionu i wyjściowego wyniku w skali IGA-CHE.
d. W oparciu o liczbę pacjentów z wyjściowym wynikiem oceny ≥ 4.

Badanie kontynuacyjne (DELTA 3)

Pacjenci, którzy ukończyli udział w badaniu DELTA 1 lub DELTA 2, kwalifikowali się do włączenia do 36-tygodniowego badania kontynuacyjnego prowadzonego metodą otwartej próby (DELTA 3). W badaniu DELTA 3 oceniano długookresową skuteczność i bezpieczeństwo leczenia delgocytynibem stosowanego w zależności od potrzeb u 801 pacjentów. Pacjenci rozpoczęli stosowanie delgocytynibu w postaci kremu dwa razy na dobę przy wyniku oceny IGA-CHE ≥ 2 (łagodny stopień nasilenia lub gorszy) i przerywali leczenie w momencie uzyskania wyniku oceny IGA-CHE 0 lub 1 (bez zmian skórnych lub prawie bez zmian skórnych). Pacjenci rozpoczynający udział w badaniu DELTA 3 z oceną IGA-CHE wynoszącą 0 lub 1 nie stosowali leczenia do czasu utraty odpowiedzi (ocena IGA-CHE ≥ 2).

Odsetek pacjentów, u których uzyskano wynik oceny IGA-CHE 0 lub 1, HECSI-75, HECSI-90, poprawę wyniku oceny świądu wg skali HESD o ≥ 4 punkty i poprawę oceny bólu wg skali HESD o ≥ 4 punkty po wstępnym 16-tygodniowym okresie leczenia delgocytynibem w postaci kremu utrzymywał się aż do tygodnia 52. leczenia stosowanego wg potrzeb. Wśród 560 pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej delgocytynibem w postaci kremu w kluczowych badaniach (DELTA 1 and DELTA 2) i włączonych do badania DELTA 3, średnia liczba okresów leczenia wyniosła 1,5 (zakres od 0 do 6), średni czas trwania okresu leczenia wyniósł 123 dni, a średnia skumulowana liczba dni utrzymywania się odpowiedzi (liczba dni z wynikiem oceny IGA-CHE 0 lub 1 w ciągu 36-tygodniowego okresu leczenia) wyniosła 46. Średnia skumulowana liczba dni utrzymywania się odpowiedzi wyniosła 111 u pacjentów, którzy osiągnęli IGA-CHE TS w tygodniu 16. jednego z kluczowych badań.

Wśród pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej delgocytynibem w postaci kremu w kluczowych badaniach, którzy osiągnęli IGA-CHE TS w tygodniu 16., średni czas utrzymywania się odpowiedzi w okresie bez leczenia wynosił 4 tygodnie, przy czym u 28,3% pacjentów odpowiedź

utrzymywała się przez co najmniej 8 tygodni. Mediana czasu do ponownego uzyskania wyniku oceny IGA-CHE 0 lub 1 po wznowieniu leczenia wynosiła 8 tygodni. Wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli IGA-CHE TS w tygodniu 16. leczenia delgocytynibem w kluczowych badaniach, 48,1% uzyskało wynik oceny IGA-CHE 0 lub 1 podczas dalszego leczenia delgocytynibem w badaniu DELTA 3.

Badanie kliniczne fazy III z czynnym komparatorem w porównaniu ze stosowaniem alitretynoiny (DELTA FORCE)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania delgocytynibu w kremie w porównaniu ze stosowaniem alitretynoiny oceniano w 24-tygodniowym randomizowanym badaniu klinicznym zaślepionym wobec oceniającego, w którym wzięło udział 513 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z ciężką postacią CHE zdefiniowaną jako wynik oceny IGA-CHE wynoszący 4. Do badania kwalifikowali się pacjenci, u których występowała wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź na miejscowo stosowane kortykosteroidy lub u których miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie było wskazane. Pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej delgocytynibem w kremie w stężeniu 20 mg/g dwa razy na dobę przez 16 tygodni lub do grupy leczonej alitretynoiną w kapsułkach w dawce 30 mg raz na dobę (z możliwością zmniejszenia dawki do 10 mg raz na dobę) przez 12 tygodni. Leczenie mogło być kontynuowane przez okres do 24 tygodni. Trwałe przerwanie leczenia (35,9% w przypadku alitretynoiny i 13,4% w przypadku delgocytynibu) oraz stosowanie leków doraźnych (8,1% w przypadku alitretynoiny i 4,7% w przypadku delgocytynibu) było częstsze u pacjentów leczonych alitretynoiną niż u pacjentów leczonych delgocytynibem.

U pacjentów leczonych delgocytynibem w kremie uzyskano statystycznie znamiennie większą poprawę w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego — zmiany wyniku oceny HECSI względem wartości wyjściowych do 12. tygodnia, w porównaniu z pacjentami leczonymi alitretynoiną. U pacjentów leczonych delgocytynibem w kremie uzyskano również statystycznie znamiennie większą poprawę wyniku oceny HECSI-90 i IGA-CHE TS. Wyniki dotyczące pierwszorzędowych i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5 Wyniki dotyczące skuteczności delgocytynibu w kremie w porównaniu z alitretynoiną w 12. tygodniu w badaniu DELTA FORCE

	DELTA FORCE	
	Delgocytynib (N=250)	**Alitretynoina (N=253)**
HECSI, zmiana średniej LS w stosunku do wartości wyjściowej (SE)[a]	-67,6[§] (3,37)	-51,5 (3,36)
HECSI-90, % pacjentów z odpowiedzią na leczenie[b, c]	38,6[#] (96/249)	26,0 (65/250)
HECSI-75, % pacjentów z odpowiedzią na leczenie[b, d, e]	55,4[*] (138/249)	46,0 (115/250)
IGA-CHE TS, % pacjentów z odpowiedzią na leczenie[b]	27,2[#]	16,6

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

Wszystkie wartości *p* były statystycznie znamienne w porównaniu ze stosowaniem alitretynoiny po uwzględnieniu korekty wobec porównań wielokrotnych, z wyjątkiem odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie z wynikiem HECSI-75, ponieważ ten punkt końcowy nie był brany pod uwagę w analizie uwzględniającej korektę wobec porównań wielokrotnych.

Wykaz skrótów: LS = najmniejsze kwadraty (*Least Squares*); N = liczba pacjentów w populacji pełnej analizy (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali lek stosowany w badaniu); SE = błąd standardowy (*Standard Error*)

a. Dane uzyskane po rozpoczęciu leczenia doraźnego, całkowitym zakończeniu leczenia lub brakujące dane zostały uznane za wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie, stosując metodę imputacji przeniesienia najgorszej obserwacji (ang. *worst observation carried forward*, WOCF). Na podstawie analizy kowariancji skorygowanej pod kątem podtypu (hiperkeratotyczny vs niehiperkeratotyczny) i wartości wyjściowej.

b. Dane uzyskane po rozpoczęciu leczenia doraźnego, całkowitym zakończeniu leczenia lub brakujące dane zostały uznane za wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie. Na podstawie testu Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowanego według podtypu (hiperkeratotyczny vs niehiperkeratotyczny).

c. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie z wynikiem HECSI-90, to pacjenci, u których wystąpiła poprawa wyników oceny wg skali HECSI o ≥ 90% w stosunku do oceny wyjściowej.

d. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie z wynikiem HECSI-75, to pacjenci, u których wystąpiła poprawa wyników oceny wg skali HECSI o ≥ 75% w stosunku do oceny wyjściowej.

e. Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie z wynikiem HECSI-75, nie był punktem końcowym uwzględnionym w analizie z korektą wobec porównań wielokrotnych.

U pacjentów leczonych delgocytynibem w kremie, większą poprawę, mierzoną za pomocą średniej zmiany oceny w skali HECSI, w porównaniu z pacjentami leczonymi alitretynoiną, zaobserwowano w 1. tygodniu leczenia. Poprawa ta utrzymywała się do 24. tygodnia.

Skuteczność kliniczna u młodzieży (DELTA TEEN)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania delgocytynibu w kremie oceniano w jednym kluczowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną stosującą podłoże kremu (DELTA TEEN). CHE zdefiniowano jako wyprysk rąk utrzymujący się przez ponad 3 miesiące lub nawracający dwa lub więcej razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Do badania włączono 98 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią CHE, z wynikiem 3 lub 4 (nasilenie umiarkowane lub ciężkie) wg skali IGA-CHE. U pacjentów kwalifikujących się do badania występowała uprzednio niewystarczająca odpowiedź na miejscowo stosowane kortykosteroidy lub mieli oni przeciwwskazania do miejscowego stosowania kortykosteroidów (np. z powodu istotnych działań niepożądanych lub zagrożenia bezpieczeństwa). Pacjenci nakładali na zmienione chorobowo obszary rąk i nadgarstków delgocytynib w postaci kremu 20 mg/g lub podłoże kremu dwa razy na dobę przez 16 tygodni.

Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano powodzenie leczenia (ang. *treatment success*, TS) wg skali IGA-CHE (IGA-CHE TS), zdefiniowane jako ocena w skali IGA-CHE wynosząca 0 (bez zmian skórnych) lub 1 (prawie bez zmian skórnych, tylko ledwo zauważalny rumień) z poprawą o co najmniej 2 punkty w stosunku do oceny wyjściowej w tygodniu 16. Dodatkowe kryteria oceny skuteczności obejmowały ocenę w skalach HECSI i HESD.

Charakterystyka wyjściowa
Średni wiek pacjentów wynosił 14,6 roku; 59,2% stanowiły kobiety, 90,8% było rasy białej, 3,1% było pochodzenia azjatyckiego, a 2% pacjentów było rasy czarnej. U 75,5% pacjentów wyjściowy wynik w skali IGA-CHE wynosił 3 (CHE o umiarkowanym nasileniu), a u 24,5% pacjentów wyjściowy wynik w skali IGA-CHE wynosił 4 (CHE o ciężkim nasileniu). Średni wynik wyjściowy w skali HECSI wynosił 72,2, wynik w skali HESD – 5,66, wynik HESD dotyczący świądu – 5,65, a wynik HESD dotyczący bólu – 5,31. Częstość występowania CHE, w zależności od podstawowego podtypu, wynosiła 66,3% dla atopowego wyprysku rąk, 12,2% dla kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia, 9,2% dla alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, 7,1% dla pęcherzykowego (potnicowego) wyprysku rąk i 5,1% dla wyprysku hiperkeratotycznego.

Odpowiedź kliniczna
W tygodniu 16. statystycznie znamiennie większy odsetek pacjentów zrandomizowanych do grupy, w której stosowano delgocytynib w postaci kremu, osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy (IGA-CHE TS) w porównaniu z grupą pacjentów stosujących podłoże kremu.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego i punktów końcowych istotnych klinicznie przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6 Wyniki dotyczące skuteczności delgocytynibu w kremie w tygodniu 16. w badaniu DELTA TEEN

	DELTA TEEN	
	Delgocytynib (N = 74)	**Podłoże (N = 24)**
IGA-CHE TS, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a]	63,5[#]	29,2
HECSI-90, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, b]	71,6[#]	37,5
Poprawa wyniku oceny świądu wg skali HESD o ≥ 4, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, c]	64,9[*] (35/54)	36,4 (7/19)
Poprawa wyniku oceny bólu wg skali HESD o ≥ 4, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, c]	63,5[*] (31/49)	32,5 (5/15)
Poprawa wyniku oceny wg skali HESD o ≥ 4, % pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie[a, c]	55,7 (30/54)	30,9 (5/16)

*p < 0,05 ; #p < 0,01
Wykaz skrótów: LS = najmniejsze kwadraty (*Least Squares*); N = liczba pacjentów w populacji pełnej analizy (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali lek stosowany w badaniu)
a. Dane uzyskane po rozpoczęciu leczenia doraźnego, po całkowitym zakończeniu leczenia (po 3 pacjentów w każdej grupie) lub brakujące dane zostały uznane za wskazujące na brak odpowiedzi na leczenie. Na podstawie regresji logistycznej skorygowanej o wyjściowy wynik w skali IGA-CHE.
b. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie z wynikiem HECSI-90, to pacjenci, u których wystąpiła poprawa wyników oceny wg skali HECSI o ≥ 90% w stosunku do oceny wyjściowej.
c. W oparciu o liczbę pacjentów z wyjściową oceną ≥ 4 (skala 0-10).

U pacjentów leczonych delgocytynibem w postaci kremu zaobserwowano większą poprawę w zakresie świądu i bólu w porównaniu z pacjentami stosującymi podłoże kremu – od 1. tygodnia w przypadku świądu i od 2. tygodnia w przypadku bólu – mierzoną na podstawie odsetka pacjentów, u których odnotowano poprawę wynoszącą ≥ 4 punkty w skalach HESD dotyczących świądu i bólu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetykę delgocytynibu w postaci kremu oceniano w badaniu obejmującym 15 dorosłych pacjentów w wieku od 22 do 69 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią CHE. Pacjenci stosowali

przeciętnie 0,87 g delgocytynibu (20 mg/g) w postaci kremu na zmienione chorobowo obszary na rękach i nadgarstkach dwa razy na dobę przez 8 dni.

Średnia geometryczna (GSD) maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu dla okresu od 0 do 12 godzin (AUC_{0-12}) w dniu 8. wyniosły, odpowiednio, 0,46 ng/ml (1,74) and 3,7 ng*h/ml (1,74). Stan stacjonarny został osiągnięty do dnia 8. Parametry ekspozycji ogólnoustrojowej (AUC i C_{max}) w okresie od dnia 1. do dnia 8. były podobne.

W przypadku stosowania delgocytynibu (20 mg/g) w postaci kremu dwa razy na dobę w badaniu DELTA 2 średnia geometryczna stężenia w osoczu obserwowanego 2-6 godzin po zastosowaniu w dniu 113. była o 48% mniejsza niż w dniu 8. (odpowiednio, 0,11 ng/ml i 0,21 ng/ml).

Względna biodostępność delgocytynibu po zastosowaniu miejscowym wynosi w przybliżeniu 0,6% w porównaniu do podawania w postaci tabletek doustnych.

Dystrybucja

Wyniki badania *in vitro* wskazują, że delgocytynib wiąże się z białkami osocza w od 22 do 29%.

Metabolizm

Ponieważ delgocytynib nie przechodzi intensywnego metabolizmu, głównym składnikiem zawartym w osoczu jest delgocytynib w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym zidentyfikowano łącznie cztery metabolity (powstałe przez oksydację i sprzęganie z glukuronianem), stanowiące łącznie mniej niż 2% przeciętnego stężenia delgocytynibu w postaci niezmienionej w osoczu. Ograniczony metabolizm delgocytynibu zachodzi głównie za pośrednictwem CYP3A4/5 oraz w mniejszym stopniu za pośrednictwem CYP1A1, CYP2C19 i CYP2D6.

Badania interakcji w warunkach *in vitro*

Dane z badań *in vitro* wskazują, że delgocytynib w stężeniach istotnych klinicznie nie hamuje ani nie indukuje enzymów cytochromu P450, ani nie hamuje systemów transportowych, takich jak transportery anionów organicznych (OAT), polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP), transportery kationów organicznych (OCT), glikoproteina P (P-gp), białko oporności raka piersi (BCRP) czy białko ekstruzji wielolekowej i toksyn (MATE).

Delgocytynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i słabym substratem ludzkiego transportera kationów organicznych 2 (OTC2) i ludzkiego transportera anionów organicznych 3 (OAT3).

Eliminacja

Delgocytynib jest eliminowany głównie przez usuwanie przez nerki, jako że około 70-80% dawki całkowitej podanej doustnie wykryto w moczu w postaci niezmienionej.

Szacowany okres półtrwania delgocytynibu po wielokrotnym zastosowaniu miejscowym wynosi 20,3 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Nie prowadzono formalnych badań delgocytynibu w postaci kremu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Z uwagi na minimalną ekspozycję ogólnoustrojową na delgocytynib stosowany miejscowo i jego ograniczony metabolizm, jest bardzo mało prawdopodobne, aby zmiany czynności wątroby miały jakikolwiek wpływ na eliminację delgocytynibu (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek
Parametry farmakokinetyczne delgocytynibu były analizowane u 96 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (eGFR 30 do 89 ml/min/1,73 m^2) w ramach badania DELTA 2. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie farmakokinetyki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z populacją ogólną biorącą udział w badaniu. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek mogły spowodować znaczącą klinicznie zmianę ekspozycji na delgocytynib, biorąc pod uwagę minimalną ekspozycję ogólnoustrojową po zastosowaniu miejscowym (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
W przypadku stosowania delgocytynibu w postaci kremu 20 mg/g dwa razy na dobę u młodzieży (DELTA TEEN) średnia geometryczna stężenia w osoczu obserwowanego 2-6 godzin po zastosowaniu wynosiła 0,28 ng/ml w dniu 57. i 0,22 ng/ml w dniu 113. Ekspozycja ogólnoustrojowa była podobna u dorosłych i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań genotoksyczności, fototoksyczności, tolerancji miejscowej, uczulenia skóry oraz toksyczności u młodych osobników nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym pewne działania obserwowano jedynie przy wartościach ekspozycji uznanych za przekraczające w wystarczającym stopniu ekspozycję u ludzi po zastosowaniu miejscowym.

Rakotwórczość

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u myszy nie zaobserwowano żadnych zdarzeń nowotworowych związanych z podawaniem leku miejscowo lub ogólnoustrojowo (przy wartościach ekspozycji [AUC] około 600 razy większych niż ekspozycja u ludzi).

Płodność i wczesny rozwój zarodkowy

Delgocytynib podawany doustnie nie miał żadnego wpływu na płodność przy jakimkolwiek poziomie dawki ocenianym u samców szczurów (przy wartościach ekspozycji większych około 1 700 razy od ekspozycji u ludzi). W przypadków samic szczurów delgocytynib podawany doustnie miał wpływ na płodność (mniejszy wskaźnik płodności, mniej ciałek żółtych, mniej przypadków zagnieżdżenia) przy wartościach ekspozycji większych około 5 800 razy od ekspozycji u ludzi. Obserwowano także przypadki utraty ciąży po zagnieżdżeniu i zmniejszenia liczby żywych płodów przy wartościach ekspozycji większych około, odpowiednio 432 i 1 000 razy od ekspozycji u ludzi.

Rozwój zarodkowo-płodowy

Delgocytynib podawany doustnie nie powodował działań niepożądanych u płodów szczurów i królików przy wartościach ekspozycji większych około, odpowiednio, 120 i 194 razy od ekspozycji u ludzi. Nie zaobserwowano działania teratogennego przy żadnych dawkach badanych u szczurów lub królików (przy wartościach ekspozycji większych około, odpowiednio, 1 400 i 992 razy od ekspozycji u ludzi).

U szczurów zaobserwowano zmniejszenie masy płodów i zmiany w budowie szkieletu przy wartościach ekspozycji większych około 512 razy od ekspozycji u ludzi, oraz tendencję do zwiększenia liczby przypadków utraty ciąży po zagnieżdżeniu przy wartościach ekspozycji większych około 1 400 razy od ekspozycji u ludzi. U królików zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków utraty ciąży po zagnieżdżeniu, zmniejszenie liczby żywych płodów i tendencję do mniejszej masy płodów przy wartościach ekspozycji większych około 992 razy od ekspozycji u ludzi.

Nie oczekuje się żadnego działania w okresie ciąży, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na delgocytynib jest znikoma. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania delgocytynibu u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.6).

Rozwój przed- i pourodzeniowy

Delgocytynib podawany doustnie szczurom spowodował zmniejszenie żywotności płodów i zmniejszenie masy ciała młodych we wczesnym okresie pourodzeniowym przy wartościach ekspozycji ponad 2 000 razy większych od ekspozycji u ludzi. W przypadku żadnej badanej dawki nie zaobserwowano jakiegokolwiek wpływu na oceny zachowania i zdolności uczenia się, dojrzewanie płciowe ani rozrodczość potomstwa.

Po doustnym podaniu delgocytynibu karmiącym samicom szczurów był on wykrywany w mleku w stężeniu w przybliżeniu 3-krotnie większym od stężenia w osoczu.

Nie należy spodziewać się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na delgocytynib u kobiet karmiących piersią jest znikoma. W związku z tym delgocytynib może być stosowany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzylowy (E 1519)
Butylohydroksyanizol (E 320)
Alkohol cetostearylowy
Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Wersenian disodowy
Kwas solny (E 507) (do korekty pH)
Parafina ciekła
Makrogolu eter cetostearylowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu: 1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba z laminatu zawierającego aluminiową warstwę barierową i wewnętrzną warstwę z polietylenu małej gęstości, z uchylną zatyczką typu „flip-top”.

Wielkości opakowań:
- 1 tuba zawierająca 15 g lub 60 g
- Opakowanie zbiorcze zawierające 3 tuby (2 tuby po 15 g oraz 1 tuba 60 g)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anzupgo 20 mg/g krem
delgocytynib delgocitinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g kremu zawiera 20 mg delgocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: alkohol benzylowy (E 1519), butylohydroksyanizol (E 320), alkohol cetostearylowy, kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wersenian disodowy, kwas solny (E 507), parafina ciekła, makrogolu eter cetostearylowy, woda oczyszczona.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem

1 tuba (15 g)
1 tuba (60 g)

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Anzupgo 20 mg/g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (W TYM BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anzupgo 20 mg/g krem
delgocytynib delgocitinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g kremu zawiera 20 mg delgocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: alkohol benzylowy (E 1519), butylohydroksyanizol (E 320), alkohol cetostearylowy, kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wersenian disodowy, kwas solny (E 507), parafina ciekła, makrogolu eter cetostearylowy, woda oczyszczona.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem

Opakowanie zbiorcze: 3 tuby (2 tuby po 15 g oraz 1 tuba 60 g)

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1851/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 3 tuby (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. NUMER SERII

Numer serii Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Anzupgo 20 mg/g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

BEZPOŚREDNIE PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anzupgo 20 mg/g krem
delgocytynib delgocitinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g kremu zawiera 20 mg delgocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: alkohol benzylowy (E 1519), butylohydroksyanizol (E 320), alkohol cetostearylowy, kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wersenian disodowy, kwas solny (E 507), parafina ciekła, makrogolu eter cetostearylowy, woda oczyszczona.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem

1 tuba (15 g)
1 tuba (60 g)

Elementy opakowania zbiorczego, nie można ich sprzedawać oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1851/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 3 tuby (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. NUMER SERII

Numer serii Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Anzupgo 20 mg/g

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TUBA 60 g

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anzupgo 20 mg/g krem
delgocytynib delgocitinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g kremu zawiera 20 mg delgocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: alkohol benzylowy (E 1519), butylohydroksyanizol (E 320), alkohol cetostearylowy, kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wersenian disodowy, kwas solny (E 507), parafina ciekła, makrogolu eter cetostearylowy, woda oczyszczona.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem

60 g

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1851/002 60 g
EU/1/24/1851/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 3 tuby (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

TUBA 15 g

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anzupgo 20 mg/g krem
delgocytynib delgocitinib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 g kremu zawiera 20 mg delgocytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: alkohol benzylowy (E 1519), butylohydroksyanizol (E 320), alkohol cetostearylowy, kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wersenian disodowy, kwas solny (E 507), parafina ciekła, makrogolu eter cetostearylowy, woda oczyszczona.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem

15 g

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

LEO Pharma A/S (jako logo LEO)
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1851/001 15 g
EU/1/24/1851/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 3 tuby (2 x 15 g + 1 x 60 g)

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Anzupgo 20 mg/g krem
delgocytynib (delgocitinib)

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Anzupgo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Anzupgo
3. Jak stosować lek Anzupgo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Anzupgo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Anzupgo i w jakim celu się go stosuje

Lek Anzupgo zawiera substancję czynną delgocytynib. Lek należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kinaz janusowych.

Lek Anzupgo jest stosowany u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej postaci wyprysku rąk. Stosuje się go, gdy kremy na skórę z kortykosteroidami nie są wystarczająco skuteczne lub nie można ich stosować.

Lek Anzupgo działa na pewne białka (enzymy) w organizmie o nazwie kinazy janusowe. Jego działanie polega na blokowaniu aktywności czterech konkretnych kinaz janusowych, co prowadzi do zmniejszenia stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznych powodujących wyprysk rąk. Lek Anzupgo, hamując te procesy, może poprawić stan skóry pacjenta oraz zmniejszyć odczuwane swędzenie i ból. To z kolei może poprawić zdolność pacjenta do wykonywania codziennych czynności, a także może poprawić ogólną jakość życia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Anzupgo

Kiedy nie stosować leku Anzupgo
- jeśli pacjent ma uczulenie na delgocytynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Anzupgo należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Dzieci
Nie stosować tego leku u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie badano jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Anzupgo a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie zaleca się stosowania leku Anzupgo na zmiany skórne jednocześnie z innymi lekami, ponieważ nie badano stosowania takiego skojarzenia leków.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Działanie tego leku u kobiet w ciąży nie jest znane, w związku z czym zaleca się unikanie stosowania leku Anzupgo, jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży.

Nie wiadomo, czy delgocytynib przenika do mleka ludzkiego, ale tylko bardzo małe ilości tego leku są wchłaniane do organizmu. W związku z tym nie przewiduje się żadnego zagrożenia dla dziecka i lek Anzupgo może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Jednakże, jeśli pacjentka karmi piersią, należy zachować ostrożność, aby uniknąć kontaktu leku z sutkiem i każdym obszarem, z którym podczas karmienia mogą zetknąć się usta dziecka.

Podczas pielęgnacji dziecka przez pacjentkę należy także zachować ostrożność, aby uniknąć kontaktu rąk ze skórą dziecka bezpośrednio po nałożeniu leku Anzupgo na skórę. Jest to środek ostrożności mający na celu ograniczenie niepotrzebnego narażenia dziecka na działanie tego leku. W razie przypadkowego przeniesienia kremu na skórę dziecka krem należy zetrzeć ze skóry.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie oczekuje się, aby ten lek wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Anzupgo zawiera alkohol benzylowy, butylohydroksyanizol i alkohol cetostearylowy
Lek zawiera 10 mg alkoholu benzylowego (E 1519) w jednym gramie kremu. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne lub łagodne miejscowe podrażnienie.

Butylohydroksyanizol (E 320) może powodować miejscową reakcję skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych.

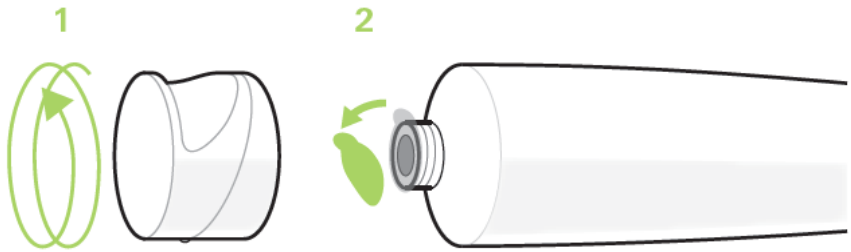
Alkohol cetostearylowy może powodować miejscową reakcją skórną (np. kontaktowe zapalenie skóry).

3. Jak stosować lek Anzupgo

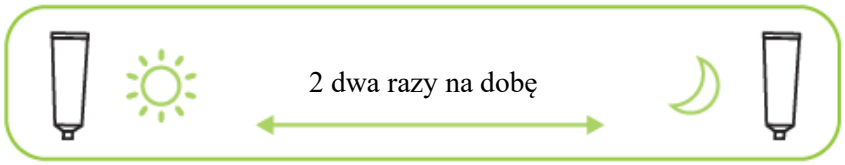
Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lek Anzupgo jest przeznaczony do stosowania tylko na skórę. Unikać kontaktu z oczami, ustami i nosem. Jeśli krem dostanie się do któregokolwiek z tych obszarów, należy wytrzeć go dokładnie i (lub) spłukać wodą.

Przed pierwszym użyciem
1. Odkręcić nakrętkę.
2. Oderwać plombę z końcówki tuby. Przykręcić z powrotem nakrętkę.



Dawka i sposób podawania
- Unikać nakładania na skórę innych produktów, takich jak kremy czy maści bezpośrednio przed, jak i po nałożeniem produktu Anzupgo.
- Należy nakładać cienką warstwę produktu Anzupgo dwa razy na dobę na skórę zmienionych chorobowo obszarów rąk i nadgarstków. Należy upewnić się, że skóra jest czysta i sucha.



Jeśli osoba inna niż pacjent nakłada ten lek na skórę pacjenta, powinna ona umyć ręce po nałożeniu.

Jak długo należy stosować lek Anzupgo
- Lek Anzupgo należy stosować do momentu, aż skóra będzie wolna lub prawie wolna od zmian chorobowych lub tak, jak zaleci lekarz.
- W przypadku nawrotu objawów przewlekłego wyprysku rąk można wznowić stosowanie leku Anzupgo, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- Jeśli nie będzie widocznej żadnej poprawy po 12 tygodniach leczenia lekiem Anzupgo, należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Anzupgo
W przypadku nałożenia zbyt dużej ilości leku Anzupgo należy zetrzeć nadmiar.

Pominięcie zastosowania leku Anzupgo
Jeśli pacjent zapomniał o zastosowaniu kremu w zaplanowanym czasie, należy zrobić to jak najszybciej po przypomnieniu, a następnie kontynuować jego stosowanie w zwykłych porach. Nie nakładać kremu częściej niż dwa razy na dobę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania leku Anzupgo zgłaszano następujące działania niepożądane.

Często (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 pacjentów)
- reakcje w miejscu nałożenia (tzn. ból, swędzenie, zaczerwienienie i mrowienie).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Anzupgo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na tubie i na pudełku po „EXP". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie zamrażać.

Tubę należy wyrzucić po upływie 1 roku od pierwszego otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Anzupgo
- Substancją czynną leku jest delgocytynib. Jeden gram kremu zawiera 20 mg delgocytynibu.
- Pozostałe składniki to: alkohol benzylowy (E 1519), butylohydroksyanizol (E 320), alkohol cetostearylowy, kwas cytrynowy jednowodny (E 330), wersenian disodowy, kwas solny (E 507) (do korekty pH), parafina ciekła, makrogolu eter cetostearylowy i woda oczyszczona (patrz punkt 2 „Lek Anzupgo zawiera alkohol benzylowy, butylohydroksyanizol i alkohol cetostearylowy").

Jak wygląda lek Anzupgo i co zawiera opakowanie
Lek Anzupgo występuje w postaci kremu o barwie białej do lekko brązowej.

Lek Anzupgo dostarczany jest w tubach zawierających 15 lub 60 g kremu lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 3 tuby (2 tuby po 15 g oraz 1 tuba 60 g). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
DK-2750 Ballerup
Dania

Wytwórca
LEO Laboratories Ltd.
285 Cashel Road
Crumlin, Dublin 12
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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
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

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

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.