▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anzupgo 20 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm der Creme enthält 20 mg Delgocitinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein Gramm der Creme enthält 10 mg Benzylalkohol (E 1519), 0,2 mg Butylhydroxyanisol (E 320) und 72 mg Cetylstearylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiße bis leicht braune Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anzupgo wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Anzupgo sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung des chronischen Handekzems haben.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre)
Anzupgo sollte zweimal täglich dünn auf die betroffene Haut der Hände und Handgelenke aufgetragen werden, bis die Haut erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei ist (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die Creme in regelmäßigen Abständen von etwa 12 Stunden aufzutragen.

Bei erneutem Auftreten von Symptomen des chronischen Handekzems (beginnender Schub) sollte die zweimal tägliche Behandlung der betroffenen Haut nach Bedarf wiederaufgenommen werden.

Wenn nach 12-wöchiger kontinuierlicher Behandlung keine Besserung erkennbar ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Anwendung versäumt wird, sollte die Creme so bald wie möglich angewendet werden. Anschließend sollten die Anwendungen zum regulär geplanten Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigung der Leber und Nierenfunktion
Es wurden keine Studien mit Anzupgo bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber oder Nierenfunktion durchgeführt. Aufgrund der minimalen systemischen Exposition von topisch angewendetem Delgocitinib ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anzupgo bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Anzupgo ist nur zur Anwendung auf der Haut bestimmt. Anzupgo sollte an den betroffenen Stellen der Hände und Handgelenke dünn auf saubere und trockene Haut aufgetragen werden. Patienten sollten die Anwendung anderer topischer Produkte unmittelbar vor und nach der Anwendung von Anzupgo vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung mit Emollientien innerhalb von 2 Stunden vor und nach der Anwendung von Delgocitinib-Creme wurde nicht untersucht.

Wenn dem Patienten die Creme durch eine andere Person aufgetragen wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich nach dem Auftragen die Hände zu waschen.

Der Kontakt mit Augen, Mund oder anderen Schleimhäuten ist zu vermeiden. Bei Kontakt mit Schleimhäuten gründlich mit Wasser abspülen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nichtmelanozytärer Hautkrebs

Bei Patienten, die mit topischen Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren behandelt wurden, wurde von nichtmelanozytärem Hautkrebs (NMSC), vor allem Basalzellkarzinomen, berichtet. Regelmäßige Hautuntersuchungen der Applikationsstelle werden für alle Patienten empfohlen, insbesondere für diejenigen mit Risikofaktoren für Hautkrebs.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol
Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol (E 1519) pro Gramm Creme.
Benzylalkohol kann allergische Reaktionen oder leichte lokale Reizungen hervorrufen.

Butylhydroxyanisol
Butylhydroxyanisol (E 320) kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

Cetylstearylalkohol
Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit topisch oder systemisch angewendetem Delgocitinib durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2 für *In-vitro*-Wechselwirkungsstudien).
Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit systemischen Behandlungen ist als gering einzustufen, da die Metabolisierung von Delgocitinib begrenzt, die Anwendung auf eine kleine Körperoberfläche (Hände und Handgelenke) limitiert und die systemische Exposition von topisch angewendetem Delgocitinib minimal ist.

Die Anwendung von Delgocitinib in Kombination mit anderen topischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und eine gleichzeitige Anwendung auf denselben Hautarealen wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) zur Anwendung von Delgocitinib bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, die Anwendung von Anzupgo während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition von Delgocitinib bei der stillenden Frau vernachlässigbar ist (siehe Abschnitt 5.3).

Anzupgo kann während der Stillzeit angewendet werden.

Wenn Anzupgo während der Stillzeit angewendet wird, sollte darauf geachtet werden, nach dem Auftragen der Creme auf die Hände und/oder Handgelenke direkten Kontakt mit der Brustwarze oder den umliegenden Bereichen zu vermeiden.

Bei der Pflege eines Säuglings sollte als Vorsichtsmaßnahme darauf geachtet werden, direkten Hautkontakt unmittelbar nach dem Auftragen von Anzupgo auf die Hände und/oder Handgelenke zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Wirkung von Delgocitinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Basierend auf den Erkenntnissen bei weiblichen Ratten konnte gezeigt werden, dass die orale Verabreichung von Delgocitinib bei Expositionen, die deutlich über der humantherapeutischen Exposition lagen, zu verminderter Fertilität führte (siehe Abschnitt 5.3).

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität bei männlichen Tieren.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Anzupgo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Applikationsstelle (1,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß den folgenden Kategorien dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Applikationsstelle*

*siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Applikationsstelle
In dem Pool aus drei Vehikel-kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von 16 Wochen wurden 9 Reaktionen an der Applikationsstelle (darunter Schmerzen an der Applikationsstelle, Parästhesie an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle und Erythem an der Applikationsstelle) bei 1,0 % der mit Delgocitinib-Creme behandelten Patienten berichtet. 8 Reaktionen an der Applikationsstelle waren leicht und 1 war mittelschwer. 7 von 9 Reaktionen traten innerhalb der ersten Behandlungswoche auf. Keine der Reaktionen an der Applikationsstelle führte zum Behandlungsabbruch und die mittlere Zeit bis zum Abklingen betrug 3 Tage.

Die Ereignisrate von Reaktionen an der Applikationsstelle in der Langzeitverlängerungsstudie (0,56 Ereignisse pro 100 beobachteten Patientenjahren) war niedriger als in den 16-wöchigen Vehikel-kontrollierten klinischen Studien (4,11 Ereignisse pro 100 beobachteten Patientenjahren).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Delgocitinib-Creme wurde an 98 Jugendlichen (12 bis 17 Jahre; n=74 Delgocitinib-Creme, n=24 Vehikel-Creme) mit mittelschwerem bis schwerem CHE in einer 16-wöchigen, vehikel-kontrollierten klinischen Studie (DELTA TEEN) untersucht. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil Erwachsener.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Deutschland
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der minimalen systemischen Resorption von Delgocitinib sind nach topischer Anwendung von Anzupgo keine systemischen Symptome einer Überdosierung zu erwarten. Falls zu viel Creme aufgetragen wurde, kann die überschüssige Menge abgewischt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der Dermatitis, mit Ausnahme von Kortikosteroiden, ATC-Code: D11AH11

Wirkmechanismus

Delgocitinib ist ein Pan-Janus-Kinase (JAK)-Inhibitor, der die Aktivität aller vier Mitglieder der JAK-Enzymfamilie, bestehend aus JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 (TYK2), konzentrationsabhängig hemmt.

In menschlichen Zellen wird durch die Inhibition des JAK-STAT-Signalwegs durch Delgocitinib die Signalgebung mehrerer proinflammatorischer Zytokine (einschließlich Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-21, IL-23, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimu-

lierender Faktor (GM-CSF) und Interferon (IFN)-α) abgeschwächt, wodurch die Immunantworten und inflammatorischen Reaktionen in Zellen, die für die Pathologie des chronischen Handekzems (CHE) relevant sind, herunterreguliert werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer umfangreichen Studie zur QT-Zeit bei gesunden Probanden wurden bei Dosen von bis zu 12 mg (etwa das 200-fache der humantherapeutischen Exposition nach topischer Anwendung basierend auf der C_{max}) keine Anzeichen für eine QTc-verlängernde Wirkung von oral verabreichtem Delgocitinib beobachtet. Daher ist nicht zu erwarten, dass Anzupgo im Rahmen der klinischen Anwendung Auswirkungen auf die kardiale Repolarisation hat.

Studien zur Hautsicherheit

Klinische Studien an gesunden Probanden zeigten, dass Delgocitinib-Creme keine phototoxischen oder photoallergischen Hautreaktionen hervorrief.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Delgocitinib-Creme wurden in zwei pivotalen randomisierten, doppelblinden, vehikel-kontrollierten Studien mit ähnlichem Design (DELTA 1 und DELTA 2) untersucht. CHE wurde definiert als ein Handekzem, das seit mehr als 3 Monaten andauerte oder innerhalb der letzten 12 Monate mindestens zweimal aufgetreten ist. In die Studien wurden 960 Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem CHE aufgenommen, das definiert war durch einen Score von 3 oder 4 (mittelschwer oder schwer) im *Investigator's Global Assessment for chronic hand eczema* (IGA-CHE, siehe Tabelle 2) und einem Juckreiz-Score im *Hand Eczema Symptom Diary* (HESD) von ≥ 4 zu Studienbeginn. Geeignete Patienten hatten zuvor ein unzureichendes Ansprechen auf topische Kortikosteroide oder topische Kortikosteroide wurden für sie nicht empfohlen (z. B. aufgrund wichtiger Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken).

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

IGA-CHE-Schweregrad	IGA-CHE-Score	Anzeichen und Intensität
Erscheinungsfrei	0	Keine Anzeichen von Erythem, Schuppung, Hyperkeratose/Lichenifikation, Vesikelbildung, Ödem oder Fissuren
Fast erscheinungsfrei	1	Kaum wahrnehmbares Erythem, keine Anzeichen von Schuppung, Hyperkeratose/Lichenifikation, Vesikelbildung, Ödem oder Fissuren
Leicht	2	Mindestens eines: • leichtes, aber deutliches Erythem (rosa) • leichte, aber eindeutige Schuppung (meist feine Schuppen) • leichte, aber eindeutige Hyperkeratose/Lichenifikation und mindestens eines: • verstreute Vesikel, ohne Erosion • kaum tastbares Ödem • oberflächliche Fissuren
Mittelschwer	3	Mindestens eines: • deutlich wahrnehmbares Erythem (mattes Rot) • deutlich wahrnehmbare Schuppung (grobe Schuppen) • deutlich wahrnehmbare Hyperkeratose/Lichenifikation und mindestens eines: • Vesikelansammlungen, ohne sichtbare Erosionen • eindeutiges Ödem • eindeutige Fissuren
Schwer	4	Mindestens eines: • ausgeprägtes Erythem (tief- oder hellrot) • ausgeprägte und dicke Schuppung • ausgeprägte Hyperkeratose/Lichenifikation und mindestens eines: • hohe Dichte von Vesikeln mit Erosionen • ausgeprägtes Ödem • eine oder mehrere tiefe Fissuren

In DELTA 1 und DELTA 2 applizierten die Patienten 16 Wochen lang entweder Delgocitinib 20 mg/g Creme oder Vehikel-Creme zweimal täglich auf betroffene Haut an den Händen und Handgelenken. Alle Patienten, die die zwei pivotalen Studien abschlossen, waren für die Aufnahme in die Langzeitverlängerungsstudie DELTA 3 geeignet.

Endpunkte
In DELTA 1 und DELTA 2 war der primäre Endpunkt der Anteil der Patienten, die in Bezug auf IGA-CHE einen Behandlungserfolg (*IGA-CHE treatment success*, IGE-CHE TS) erreichten, definiert als IGA-CHE-Score von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (fast erscheinungsfrei: nur ein kaum wahrnehmbares Erythem) mit einer Verbesserung vom Studienbeginn bis Woche 16 um mindestens 2 Punkte. Der IGA-CHE Score bewertet den Schweregrad der allgemeinen Erkrankung des Patienten und basiert auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (erscheinungsfrei) bis 4 (schwer).

Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren *Hand Eczema Severity Index* (HECSI) und HESD zu verschiedenen Zeitpunkten. HECSI bewertet den Schweregrad von sechs klinischen Anzeichen (Erythem, Infiltration/Papulation, Vesikel, Fissuren, Schuppung und Ödem) und das Ausmaß der Läsionen in jeder der fünf Handregionen (Fingerspitzen, Finger, Handflächen, Handrücken und Handgelenke).
HESD ist ein täglich auszufüllender Fragenbogen mit 6 Kategorien zur Bewertung von *Patient-reported outcomes* (PRO) zur Beurteilung des schlimmsten Schweregrads von CHE-Symptomen (Juckreiz, Schmerzen, Rissbildung, Rötung, Trockenheit und Schuppung) anhand einer numerischen Bewertungsskala mit 11 Punkten.

Merkmale zu Studienbeginn
Über alle Behandlungsgruppen in DELTA 1 und DELTA 2 hinweg betrug das durchschnittliche Alter 44,1 Jahre, 7,6 % der Patienten waren mindestens 65 Jahre alt, 64,4 % waren weiblich, 90,4 % waren Weiße, 3,5 % waren Asiaten und 0,7 % waren Schwarze. Die Häufigkeit von CHE nach Haupt-Subtyp betrug 35,9 % für atopisches Handekzem, 21,5 % für hyperkeratotisches Handekzem, 19,6 % für irritatives Kontaktekzem, 13,9 % für allergisches Kontaktekzem, 9,1 % für vesikuläres Handekzem (Pompholyx) und 0,1 % für Kontakturtikaria/Proteinkontaktdermatitis. In DELTA 1 und DELTA 2 wiesen 71,6 % der Patienten zu Studienbeginn einen IGA-CHE-Score von 3 (mittelschweres CHE) auf, und 28,4 % hatten zu Studienbeginn einen IGA-CHE-Score von 4 (schweres CHE). Der Durchschnittswert *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) zu Studienbeginn betrug 12,5, der HECSI-Score betrug 71,6 und der HESD-Score betrug 7,1. Die Durchschnittswerte für Juckreiz und Schmerzen im HESD-Score betrugen 7,1 bzw. 6,7.

Klinisches Ansprechen

DELTA 1 und DELTA 2
In DELTA 1 und DELTA 2 erreichte in Woche 16 ein statistisch signifikant größerer Anteil der auf Delgocitinib-Creme randomisierten Patienten im Vergleich zum Vehikel den primären Endpunkt eines IGA-CHE-Behandlungserfolgs. Die Ergebnisse für den primären und die relevantesten auf Multiplizität kontrollierten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 3 dargestellt. Abbildung 1 zeigt den Anteil der Patienten, die in DELTA 1 und DELTA 2 im Zeitverlauf eine Verbesserung von HESD-Juckreiz um ≥ 4 Punkte und eine Verbesserung von HESD-Schmerz um ≥ 4 Punkte erreichten.

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse von Delgocitinib-Creme in Woche 16 in DELTA 1 und DELTA 2

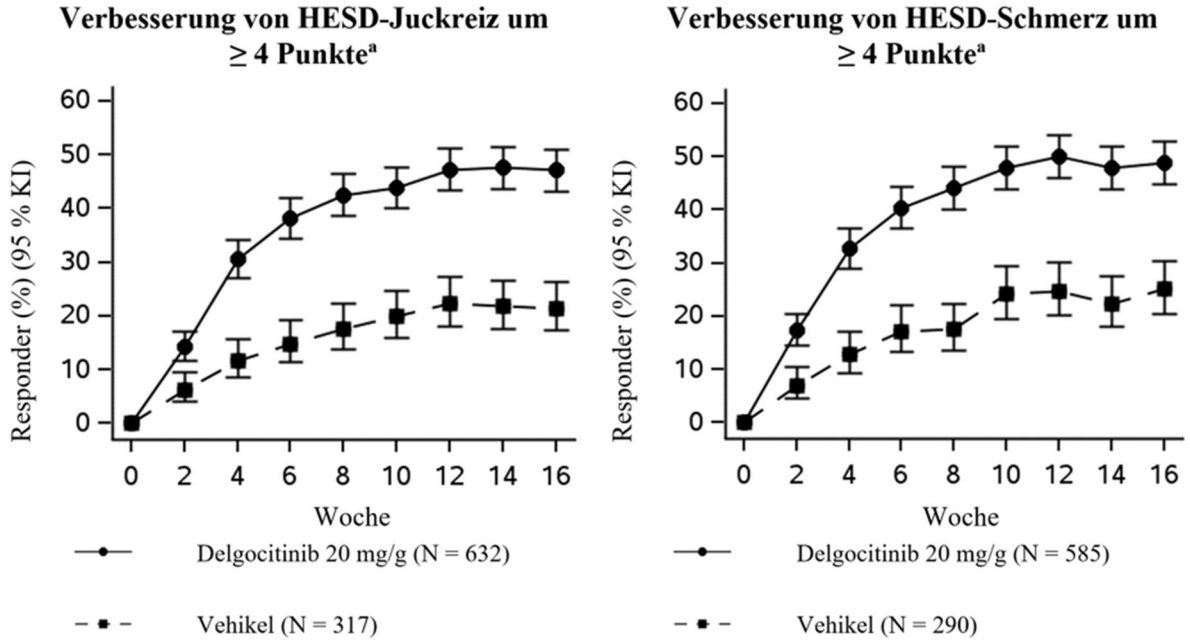
	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N = 325)	Vehikel (N = 162)	Delgocitinib (N = 313)	Vehikel (N = 159)
IGA-CHE-Behandlungserfolg, % Responder[a]	19,7[#]	9,9	29,1[§]	6,9
HECSI-90, % Responder[a, b]	29,5[§]	12,3	31,0[§]	8,8
HECSI-75, % Responder[a, c]	49,2[§]	23,5	49,5[§]	18,2
HECSI, % Veränderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Studienbeginn (SF)[d]	-56,5[§] (3,4)	-21,2 (4,8)	-58,9[§] (3,2)	-13,4 (4,5)
Verbesserung von HESD-Juckreiz um ≥ 4 Punkte, % Responder[a, e]	47,1[§] (152/323)	23,0 (37/161)	47,2[§] (146/309)	19,9 (31/156)
Verbesserung von HESD-Schmerz um ≥ 4 Punkte, % Responder[a, e]	49,1[§] (143/291)	27,5 (41/149)	48,6[§] (143/294)	22,7 (32/141)
Verbesserung von HESD um ≥ 4 Punkte, % Responder[a, e]	47,2[§] (146/309)	24,4 (38/156)	44,5[§] (137/308)	20,9 (32/153)

#p < 0,01, § p < 0,001
Alle p-Werte waren im Vergleich zum Vehikel statistisch signifikant, wobei eine Anpassung für Multiplizität vorgenommen wurde.
Abkürzungen: KQ = Kleinste-Quadrate; N = Anzahl Patienten im vollständigen Analyseset (alle randomisierten und behandelten Patienten); SF = Standardfehler
a. Daten nach Einleitung einer Rescue-Therapie, nach dauerhaftem Abbruch der Therapie oder fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet. Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Region und IGA-CHE-Score zu Studienbeginn.
b. HECSI-90-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des HECSI um ≥ 90 % gegenüber dem Studienbeginn.
c. HECSI-75-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des HECSI um ≥ 75 % gegenüber dem Studienbeginn.
d. Daten nach Einleitung einer Rescue-Therapie, nach dauerhaftem Abbruch der Therapie oder fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet; dabei wurde die Methode der *Worst Observation Carried Forward* angewendet. Basierend auf einer Kovarianzanalyse, adjustiert nach Region, IGA-CHE-Score zu Studienbeginn und Ausgangswert zu Studienbeginn.
e. Basierend auf der Anzahl der Patienten, deren Wert zu Studienbeginn ≥ 4 (Skala von 0 – 10) betrug.

Sowohl in DELTA 1 als auch in DELTA 2 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der mit Delgocitinib-Creme behandelten Patienten im Vergleich zum Vehikel bereits in Woche 4 einen IGA-CHE-Behandlungserfolg und eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte

im HESD-Score. Ein statistisch signifikant größerer Anteil der mit Delgocitinib-Creme behandelten Patienten erreichte im Vergleich zum Vehikel in Woche 8 HECSI-75.

Abbildung 1 Anteil der Patienten, die im Zeitverlauf eine Verbesserung von HESD-Juckreiz um ≥ 4 Punkte und eine Verbesserung von HESD-Schmerz um ≥ 4 Punkte erreichten – gepoolte Daten aus DELTA 1 und DELTA 2



KI = Konfidenzintervall
a. Basierend auf der Anzahl der Patienten, deren Wert zu Studienbeginn ≥ 4 (Skala von 0 – 10) betrug.

Weitere Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität/Patient reported outcomes
Sowohl in DELTA 1 als auch in DELTA 2 zeigten die mit Delgocitinib-Creme behandelten Patienten im Vergleich zum Vehikel eine statistisch signifikant größere Verbesserung im *Hand Eczema Impact Scale* (HEIS) von Studienbeginn bis Woche 16 (siehe Tabelle 4). Der HEIS ist ein Instrument, mit dem die vom Patienten wahrgenommenen Auswirkungen auf deren alltägliche Aktivitäten (Verwendung von Seife/Reinigungsprodukten, Hausarbeiten, bei denen die Hände nass werden, Körperhygiene, Verlegenheit, Frustration, Schlaf, Arbeit und die Fähigkeit, Gegenstände zu halten oder zu greifen) bewertet werden. Für 9 Kategorien werden auf einer 5-Punkte-Skala Werte vergeben, wobei 0 = „überhaupt nicht" und 4 = „extrem" bedeutet. Der HEIS-Score wird anschließend als der Durchschnittswert der 9 Kategorien berechnet.

Sowohl in DELTA 1 als auch in DELTA 2 wurden bei mit Delgocitinib behandelten Patienten im Vergleich zum Vehikel in Woche 16 statistisch signifikant größere Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI, beobachtet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität/von den Patienten berichtete Ergebnisse von Delgocitinib-Creme in Woche 16 in DELTA 1 und DELTA 2

	DELTA 1		DELTA 2	
	Delgocitinib (N = 325)	Vehikel (N = 162)	Delgocitinib (N = 313)	Vehikel (N = 159)
HEIS, Veränderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Studienbeginn (SF)[a]	-1,46[§] (0,05)	-0,82 (0,08)	-1,45[§] (0,06)	-0,64 (0,08)
HEIS PDAL, Veränderung des KQ-Mittelwerts gegenüber Studienbeginn (SF)[a, b,]	-1,46[§] (0,06)	-0,86 (0,08)	-1,48[§] (0,06)	-0,66 (0,08)
Verbesserung des DLQI um ≥ 4 Punkte, % Responder[c, d]	74,4[§] (227/305)	50,0 (74/148)	72,2[§] (216/299)	45,8 (70/153)

[§]p < 0,001
Alle p-Werte waren im Vergleich zum Vehikel statistisch signifikant, wobei eine Anpassung für Multiplizität vorgenommen wurde.
Abkürzungen: KQ = Kleinste-Quadrate; N = Anzahl Patienten im vollständigen Analyseset (alle randomisierten und behandelten Patienten); PDAL = Näherungswert für die Einschränkungen der täglichen Aktivität [*proximal daily activity limitations*];
SF = Standardfehler
a. Daten nach Einleitung einer Rescue-Therapie, nach dauerhaftem Abbruch der Therapie oder fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet; dabei wurde die Methode *Worst Observation Carried Forward* angewendet. Basierend auf einer Kovarianzana-

lyse, adjustiert nach Region, IGA-CHE-Score zu Studienbeginn und Ausgangswert zu Studienbeginn.
b. HEIS PDAL beurteilt die Fähigkeit des Patienten, Seife/Reinigungsprodukte zu verwenden, Hausarbeiten zu verrichten und Körperhygiene zu betreiben. Der HEIS-PDAL-Score wird als Durchschnittswert der 3 Kategorien berechnet.
c. Daten nach Einleitung einer Rescue-Therapie, nach dauerhaftem Abbruch der Therapie oder fehlende Daten wurden als Nichtansprechen gewertet. Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Region und IGA-CHE-Score zu Studienbeginn.
d. Basierend auf der Anzahl der Patienten, deren Wert zu Studienbeginn ≥ 4 betrug.

Verlängerungsstudie (DELTA 3)
Patienten, die entweder DELTA 1 oder DELTA 2 abschlossen, waren für die Aufnahme in eine 36-wöchige offene Verlängerungsstudie (DELTA 3) geeignet. In DELTA 3 wurden die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit einer Therapie mit Delgocitinib nach Bedarf bei 801 Patienten bewertet. Die Patienten begannen mit dem Auftragen von Delgocitinib-Creme zweimal täglich auf betroffene Haut, sobald der IGA-CHE-Score bei ≥ 2 (leicht oder schlechter) lag, und beendeten die Behandlung, wenn ein IGA-CHE-Score von 0 oder 1 (erscheinungsfrei oder fast erscheinungsfrei) erreicht wurde. Patienten, die mit einem IGA-CHE-Score von 0 oder 1 in DELTA 3 aufgenommen wurden, blieben so lange unbehandelt, bis das Ansprechen nachließ (IGA-CHE-Score ≥ 2).

Mit einer Therapie nach Bedarf mit Delgocitinib-Creme bis Woche 52 konnte der Anteil der Patienten aufrechterhalten werden, die ein Ansprechen in Woche 16 zeigten (IGA-CHE 0 oder 1, HECSI-75, HECSI-90, eine Verbesserung von HESD-Juckreiz um ≥ 4 Punkte und eine Verbesserung von HESD-Schmerz um ≥ 4 Punkte). Unter den 560 Patienten, die in den pivotalen Studien (DELTA 1 und DELTA 2) nach Randomisierung Delgocitinib erhielten und schließlich in DELTA 3 aufgenommen wurden, betrug die mittlere Anzahl der Behandlungszeiträume 1,5 (Bereich: 0 bis 6), die mittlere Dauer der Behandlungszeiträume betrug 123 Tage, und die mittlere kumulative Anzahl der Tage mit Ansprechen (Tage mit einem IGA-CHE-Score von 0 oder 1 innerhalb des 36-wöchigen Behandlungszeitraums) betrug 46. Die mittlere kumulative Anzahl der Tage mit Ansprechen betrug 111 bei jenen Patienten, die in den pivotalen Studien in Woche 16 einen IGA-CHE-Behandlungserfolg erreicht hatten.

Bei den Patienten, die in den pivotalen Studien nach Randomisierung Delgocitinib-Creme erhielten und in Woche 16 einen IGA-CHE-Behandlungserfolg erreicht hatten, betrug die mediane Dauer des Ansprechens während der behandlungsfreien Zeit 4 Wochen, wobei das Ansprechen bei 28,3 % der Patienten mindestens 8 Wochen lang aufrechterhalten blieb. Die mediane Zeit bis zum Wiedererreichen eines IGA-CHE-Scores von 0 oder 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung betrug 8 Wochen. Von den Patienten, die in den pivotalen Studien in Woche 16 der Behandlung mit Delgocitinib keinen IGA-CHE-Behandlungserfolg erreicht hatten, erreichten 48,1 % bei Fortsetzung der Behandlung mit Delgocitinib in DELTA 3 einen IGA-CHE-Score von 0 oder 1.

Phase 3 Studie im Vergleich zu Alitretinoin als aktiver Komparator (DELTA FORCE)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib-Creme im Vergleich zu Alitretinoin wurde in einer randomisierten, für den Assessor verblindeten, 24-wöchigen Studie mit 513 Patienten ab 18 Jahren mit schwerem CHE, definiert durch einen IGA-CHE-Score von 4, untersucht. Es wurden die Patienten eingeschlossen, die zuvor unzureichend auf topische Kortikosteroide angesprochen hatten oder bei denen topische Kortikosteroide nicht geeignet waren. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 16 Wochen lang zweimal täglich Delgocitinib 20 mg/g Creme oder 12 Wochen lang einmal täglich Alitretinoin 30 mg Kapseln (mit der Option auf 10 mg einmal täglich zu reduzieren). Die Behandlung konnte bis zu 24 Wochen andauern. Ein dauerhafter Abbruch der Behandlung (35,9% bei Alitretinoin vs. 13,4% für Delgocitinib) und die Anwendung von Rescue-Medikamenten (8,1% für Alitretinoin vs. 4,7% für Delgocitinib) kamen bei Patienten, die mit Alitretinoin behandelt wurden, häufiger vor als bei Patienten, die mit Delgocitinib behandelt wurden.

Statistisch signifikant größere Verbesserungen für den primären Endpunkt, die Veränderung des HECSI-Scores von Studienbeginn bis Woche 12, wurden für Delgocitinib-Creme im Vergleich zu Alitretinoin erzielt. Statistisch signifikant größere Verbesserungen wurden auch beim HECSI-90 und IGA-CHE-Behandlungserfolg mit Delgocitinib-Creme erzielt. Die Ergebnisse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse in Woche 12 von DELTA FORCE – Delgocitinib-Creme im Vergleich zu Alitretinoin

	DELTA FORCE	
	Delgocitinib (N=250)	Alitretinoin (N=253)
HECSI, KQ mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn (SF)[a]	-67,6[§] (3,37)	-51,5 (3,36)
HECSI-90, % Responder[b, c]	38,6[#] (96/249)	26,0 (65/250)
HECSI-75, % Responder[b, d, e]	55,4[*] (138/249)	46,0 (115/250)
IGA-CHE Behandlungserfolg, % Responder[b]	27,2[#]	16,6

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001
Alle p-Werte waren statistisch signifikant im Vergleich zu Alitretinoin mit Anpassung für Multiplizität, mit Ausnahme der HECSI-75 %-Responder, der keinen multiplizitätsbereinigten Endpunkt darstellt.
Abkürzungen: KQ=kleinste Quadrate; N=Anzahl der Patienten im vollständigen Analysesatz; SF=Standardfehler
a. Daten nach Beginn der Rescue-Therapie, dauerhafter Abbruch der Behandlung oder fehlende Daten wurden als Non-Responder

angesehen unter Verwendung von WOCF (W*orst Observation Carried Forward*). Basierend auf der Kovarianzanalyse, adjustiert nach Subtyp (hyperkeratotisch vs. nicht-hyperkeratotisch) und Ausgangswert zu Studienbeginn.
b. Daten nach Beginn der Rescue-Therapie, dauerhafter Abbruch der Behandlung oder fehlende Daten wurden als Non-Responder gewertet. Basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Subtyp (hyperkeratotisch vs. nicht-hyperkeratotisch).
c. HECSI-90-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des HECSI um ≥ 90 % gegenüber Studienbeginn.
d. HECSI-75-Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des HECSI um ≥75 % gegenüber Studienbeginn.
e. HECSI-75 %-Responder war kein multiplizitätsbereinigter Endpunkt.

Größere Verbesserungen für Delgocitinib-Creme im Vergleich zu Alitretinoin, gemessen an der mittleren Veränderung des HECSI-Scores, wurden in Woche 1 beobachtet und bis Woche 24 beibehalten.

Klinische Wirksamkeit bei Jugendlichen (DELTA TEEN)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Delgocitinib-Creme wurden in einer pivotalen randomisierten, doppelblinden, vehikel-kontrollierten Studie (DELTA TEEN) untersucht. CHE wurde definiert als ein Handekzem, welches länger als 3 Monate bestand oder innerhalb der letzten 12 Monate mindestens zweimal wiederkehrte. Die Studie umfasste 98 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem CHE, definiert durch einen IGA-CHE-Score von 3 oder 4 (mittelschwer oder schwer). Eingeschlossen wurden Patienten, die zuvor unzureichend auf topische Kortikosteroide angesprochen hatten oder bei denen die Anwendung topischer Kortikosteroide nicht empfohlen war (z.B. aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen oder Sicherheitsrisiken). Die Patienten trugen 16 Wochen lang zweimal täglich entweder Delgocitinib-Creme (20 mg/g) oder Vehikel-Creme auf die betroffenen Stellen an Händen und Handgelenken auf.

Endpunkte
Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die einen IGA-CHE Behandlungserfolg (*IGA-CHE treatment success*, IGA-CHE TS) erreichten, definiert als ein IGA CHE-Score von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (fast erscheinungsfrei: nur ein kaum wahrnehmbares Erythem) mit einer Verbesserung vom Studienbeginn bis Woche 16 um mindestens 2 Punkte. Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren der HECSI und der HESD.

Merkmale zu Studienbeginn
Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 14,6 Jahre, 59,2% waren weiblich, 90,8% weiß, 3,1% asiatisch und 2% schwarz. 75,5% der Patienten wiesen zu Studienbeginn einen IGA-CHE-Score von 3 (mittelschweres CHE) und 24,5% einen IGA-CHE-Score von 4 (schweres CHE) auf. Der mittlere Ausgangswert betrug für HECSI 72,2, für HESD 5,66, für HESD-Juckreiz 5,65 und für HESD-Schmerz 5,31. Die Häufigkeit von CHE nach Hauptsubtyp betrug 66,3% atopisches Handekzem, 12,2% irritative Kontaktdermatitis, 9,2% allergische Kontaktdermatitis, 7,1% vesikuläres Handekzem (Pompholyx) und 5,1% hyperkeratotisches Ekzem.

Klinisches Ansprechen
In Woche 16 erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der Patienten, die Delgocitinib-Creme erhielten, den primären Endpunkt (*IGA-CHE treatment success*, IGA-CHE TS) im Vergleich zur Vehikel-Creme.

Die Ergebnisse für die primären und klinisch relevanten Endpunkte sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse von Delgocitinib-Creme in Woche 16 in DELTA TEEN

	DELTA TEEN	
	Delgocitinib (N=74)	**Vehikel (N=24)**
IGA-CHE Behandlungserfolg, % Responder[a]	63,5[#]	29,2
HECSI-90, % Responder[a,b]	71,6[#]	37,5
Verbesserung von HESD Juckreiz ≥ um 4 Punkte % Responder[a,c]	64,9[*] (35/54)	36,4 (7/19)
Verbesserung von HESD Schmerz ≥ um 4 Punkte % Responder[a,c]	63,5[*] (31/49)	32,5 (5/15)
Verbesserung von HESD ≥ um 4 Punkte % Responder[a,c,]	55,7 (30/54)	30,9 (5/16)

*p < 0,05, #p < 0,01
Abkürzungen: KQ=kleinste Quadrate; N=Anzahl der Patienten im vollständigen Analysesatz (alle randomisierten und behandelten Patienten)
a. Daten nach Beginn der Rescue-Therapie, dauerhafter Abbruch der Behandlung (3 Patienten in jedem Arm) oder fehlende Daten wurden als Non-Responder angesehen. Basierend auf der logistischen Regression, angepasst an den IGA-CHE-Score zu Studienbeginn.
b. HECSI-90 Responder waren Patienten mit einer Verbesserung des HECSI um ≥ 90% gegenüber Studienbeginn.
c. Basierend auf der Anzahl der Patienten, deren Wert zu Studienbeginn ≥ 4 (Skala von 0 – 10) betrug.

Hinsichtlich Juckreiz und Schmerzen zeigten sich ab Woche 1 bezüglich Juckreiz und ab Woche 2 bezüglich Schmerzen stärkere Verbesserungen bei den Patienten, die mit Delgocitinib-Creme behandelt wurden im Vergleich zur Vehikel-Creme, gemessen anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 4 Punkten im HESD-Score für Juckreiz und Schmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Pharmakokinetik von Delgocitinib-Creme wurde in einer Studie mit 15 erwachsenen Patienten im Alter von 22 bis 69 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) untersucht. Die Patienten applizierten 8 Tage lang zweimal täglich durchschnittlich 0,87 g Delgocitinib 20 mg/g Creme auf die betroffene Haut der Hände und Handgelenke.

Das geometrische Mittel (geometrische Standardabweichung) der Plasmakonzentration (C_{max}) und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0 bis 12 Stunden (AUC_{0-12}) an Tag 8 betrug 0,46 ng/ml (1,74) bzw. 3,7 ng*h/ml (1,74). Der Steady-State wurde an Tag 8 erreicht. Die systemische Exposition (AUC und C_{max}) zwischen Tag 1 und Tag 8 war vergleichbar.

Nach zweimal täglicher Anwendung von Delgocitinib 20 mg/g Creme in DELTA 2 war das geometrische Mittel für die Plasmakonzentration, das an Tag 113 2–6 Stunden nach der Anwendung beobachtet wurde, 48 % niedriger als an Tag 8 (0,11 ng/ml bzw. 0,21 ng/ml).

Die relative Bioverfügbarkeit von Delgocitinib nach topischer Anwendung beträgt im Vergleich zur Verabreichung oraler Tabletten ca. 0,6 %.

Verteilung

In einer *In-vitro*-Studie beträgt die Plasmaproteinbindung von Delgocitinib 22 bis 29 %.

Biotransformation

Da Delgocitinib nicht umfassend metabolisiert wird, ist die Hauptkomponente im Plasma unverändertes Delgocitinib. Nach oraler Verabreichung wurden vier Metaboliten, die mittels Oxidation und Glucuronid-Konjugation gebildet wurden, in Konzentrationen gefunden, die < 2 % der durchschnittlichen Plasmakonzentration an unverändertem Delgocitinib betrugen. Die begrenzte Metabolisierung von Delgocitinib erfolgt in erster Linie über CYP3A4/5 und in geringerem Maße über CYP1A1, CYP2C19 und CYP2D6.

In-vitro-Wechselwirkungsstudien

Basierend auf *In-vitro*-Daten bewirkt Delgocitinib in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibition oder Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen bzw. keine Inhibition von Transportersystemen wie organischen Anionentransportern (OAT), organischen Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP), organischen Kationentransportern (OCT), P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) oder Multidrug- und Toxin-Extrusionsproteinen (MATE).

Delgocitinib ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und ein schwaches Substrat von humanem organischem Kationentransporter 2 (OCT2) und humanem organischem Anionentransporter 3 (OAT3).

Elimination

Delgocitinib wird in erster Linie über die Nieren ausgeschieden, da ca. 70 – 80 % der Gesamtdosis nach oraler Anwendung unverändert im Urin wiedergefunden wurden.

Nach wiederholter topischer Anwendung von Delgocitinib-Creme wurde die durchschnittliche Halbwertszeit von Delgocitinib auf 20,3 Stunden geschätzt.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine formellen Studien zur Anwendung von Delgocitinib-Creme bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Aufgrund der minimalen systemischen Exposition von topisch angewendetem Delgocitinib und der begrenzten Metabolisierung von Delgocitinib ist es unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leberfunktion Auswirkungen auf die Ausscheidung von Delgocitinib haben (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung
In DELTA 2 wurden die pharmakokinetischen Parameter von Delgocitinib bei 96 Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m²) untersucht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurden im Vergleich zur Gesamt-Studienpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede beobachtet. Aufgrund der minimalen systemischen Exposition nach der topischen Anwendung ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung in klinisch relevanten Veränderungen der Exposition gegenüber Delgocitinib resultiert (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche
Nach zweimal täglicher Anwendung von Delgocitinib-Creme (20 mg/g) bei jugendlichen Patienten (DELTA TEEN) betrugen die geometrischen Mittelwerte der Plasmakonzentrationen, die 2-6 Stunden Stunden nach der Anwendung gemessen wurden, 0,28 ng/ml an Tag 57 und 0,22 ng/ml an Tag 113. Die systemische Exposition war bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Phototoxizität, lokalen Verträglichkeit, Hautsensibilisierung und Toxizität bei Jungtieren lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Effekte bei Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden nach topischer Anwendung nur bei Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen.

Karzinogenität

In einer 2-jährigen Studie zur dermalen Karzinogenität bei Mäusen wurden keine lokalen oder systemischen arzneimittelbedingten neoplastischen Befunde ermittelt (bei Expositionen von bis zu etwa dem 600-fachen der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC).

Fertilität und frühe embryonale Entwicklung

Oral verabreichtes Delgocitinib hatte bei männlichen Ratten bei keiner der untersuchten Dosisstufen Auswirkungen auf die Fertilität (Expositionen von etwa dem 1 700-fachen der humantherapeutischen Exposition). Bei weiblichen Ratten hatte oral verabreichtes Delgocitinib bei Expositionen von etwa dem 5 800-fachen der humantherapeutischen Exposition Auswirkungen auf die weibliche Fertilität (niedrigerer Fertilitätsindex, weniger Gelbkörper und weniger Implantationen). Postimplantationsverluste und eine Abnahme der Anzahl der lebenden Embryos wurden bei Expositionen von etwa dem 432- bzw. dem 1 000-fachen der humantherapeutischen Exposition beobachtet.

Embryofetale Entwicklung

Oral verabreichtes Delgocitinib führte bei Ratten oder Kaninchen bei Expositionen von etwa dem 120- bzw. dem 194-fachen der humantherapeutischen Exposition zu keinen negativen Auswirkungen beim Fötus. Bei keiner der bei Ratten oder Kaninchen untersuchen Dosen (Expositionen von etwa dem 1 400- bzw. 992-fachen der humantherapeutischen Exposition) wurden teratogene Wirkungen beobachtet.

Bei Ratten wurden Abnahmen des Fötusgewichts und Skelettveränderungen bei Expositionen vom 512-fachen der humantherapeutischen Exposition sowie eine tendenziell höhere Anzahl von Postimplantationsverlusten bei Expositionen von etwa dem 1 400-fachen der humantherapeutischen Exposition beobachtet. Bei Kaninchen wurden bei Expositionen von etwa dem 992-fachen der humantherapeutischen Exposition eine höhere Anzahl von Postimplantationsverlusten, eine niedrigere Anzahl lebender Föten und ein tendenziell niedrigeres Fötusgewicht beobachtet.

Da die systemische Exposition von Delgocitinib zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass keine Auswirkungen während einer Schwangerschaft auftreten. Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Delgocitinib während der Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Prä- und postnatale Entwicklung

Oral verabreichtes Delgocitinib führte bei Ratten während der frühen postnatalen Phase bei Expositionen von mehr als etwa dem 2 000-fachen der humantherapeutischen Exposition zu einer verminderten Lebensfähigkeit der Föten und zu einem niedrigeren Gewicht der Jungtiere. Bei keiner der untersuchten Dosen waren bei den Jungtieren Auswirkungen auf Verhalten und Lernfähigkeit, sexuelle Reifung oder Reproduktionsleistung zu beobachten.

Nach oraler Verabreichung an laktierende Ratten ging Delgocitinib in Konzentrationen von etwa dem 3-fachen der Plasmakonzentrationen in die Milch über.

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling zu erwarten, da die systemische Exposition von Delgocitinib in der stillenden Frau vernachlässigbar ist. Delgocitinib kann daher während der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylalkohol (E 1519)
Butylhydroxyanisol (E 320)
Cetylstearylalkohol
Citronensäure-Monohydrat (E 330)
Natriumedetat
Salzsäure (E 507) (zur pH-Wert-Anpassung)
Dickflüssiges Paraffin
Macrogolcetylstearylether
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: 1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Laminat Tube mit einer Barriereschicht aus Aluminium und einer Innenschicht aus Polyethylen niedriger Dichte, die mit einer klappbaren Schutzkappe aus Polypropylen versehen ist.

Packungsgrößen:

- 1 Tube mit 15 g oder 60 g.
- Bündelpackung mit 3 Tuben (2 Tuben mit 15 g und 1 Tube mit 60 g)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. September 2024

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.