

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

Adtralza 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu (150 mg/ml).

Tralokinumab jest wytwarzany techniką rekombinacji DNA w komórkach szpiczaka myszy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Przezroczysty lub opalizujący roztwór o barwie od bezbarwnej do jasnożółtej, pH 5,5 i osmolarności około 280 mOsm/l

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Adtralza jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych, którzy są odpowiednimi kandydatami do leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinni wdrażać pracownicy opieki zdrowotnej mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Dawkowanie

Zalecana dawka tralokinumabu dla dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych to dawka początkowa 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie dawka 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg) podawana co dwa tygodnie drogą wstrzyknięcia podskórnego.

Jeśli lekarz przepisujący tak zdecyduje, można rozważyć podawanie dawki co cztery tygodnie u pacjentów, u których po 16 tygodniach leczenia uda się uzyskać ustąpienie wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych. Prawdopodobieństwo utrzymującego się ustąpienia wszystkich lub prawie wszystkich zmian skórnych może być niższe w przypadku dawkowania co cztery tygodnie (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których po 16 tygodniach leczenia nie stwierdzono odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów, u których wstępnie stwierdzono odpowiedź częściową, może dojść do dalszej poprawy wskutek kontynuacji leczenia dłużej niż przez 16 tygodni.

Tralokinumab można podawać w skojarzeniu z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo lub w monoterapii. Kortykosteroidy stosowane miejscowo mogą zapewnić dodatkowe zwiększenie ogólnej skuteczności tralokinumabu (patrz punkt 5.1). Można stosować miejscowo inhibitory kalcyneuryny, ale tylko w miejscach chorobowo zmienionych, takich jak twarz, szyja, miejsca gdzie skóra styka się ze sobą lub okolice narządów płciowych.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją najszybciej, jak to możliwe. Następnie należy powrócić do dawkowania zgodnie z harmonogramem.

Specjalne grupy pacjentów

W podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2). W przypadku osób > 75 lat dostępne są ograniczone dane.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowywanie dawki. Dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dostępnych jest bardzo mało danych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki. Dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dostępnych jest bardzo mało danych (patrz punkt 5.2).

Duża masa ciała

W przypadku pacjentów o dużej masie ciała (> 100 kg), u których po 16 tygodniach leczenia ustąpiły wszystkie lub prawie wszystkie zmiany skórne, zmniejszenie dawki do raz na cztery tygodnie może nie być odpowiednie (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tralokinumabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Nie należy potrząsać ampułko-strzykawką. Po wyjęciu ampułko-strzykawki z lodówki i przed podaniem produktu leczniczego należy odczekać 30 minut, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.

Tralokinumab należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch z wyłączeniem obszaru do 5 cm wokół pępka. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje ktoś inny niż sam pacjent, można również podawać lek w ramię.

W przypadku dawki początkowej 600 mg cztery wstrzyknięcia po 150 mg tralokinumabu należy podać jedno po drugim w różne miejsca w tym samym obszarze na ciele.

Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce. Tralokinumabu nie należy wstrzykiwać w skórę tkliwą, uszkodzoną ani w miejscu, gdzie znajdują się siniaki lub blizny.

Jeśli pracownik opieki zdrowotnej uzna to za właściwe, pacjent może sam wstrzykiwać sobie tralokinumab lub może to robić jego opiekun. Pacjentów lub opiekunów należy wcześniej przeszkolić

w zakresie podawania tralokinumabu. Szczegółowe instrukcje użytkowania znajdują się na końcu ulotki dla pacjenta.

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

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

Jeśli wystąpi ogólnoustrojowa reakcja nadwrażliwości (natychmiastowa lub opóźniona), należy przerwać podawanie tralokinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Zapalenie spojówek

Pacjenci leczeni tralokinumabem, u których wystąpi zapalenie spojówek, które nie ustąpi po zastosowaniu leczenia standardowego, powinni zostać poddani badaniu okulistycznemu (patrz punkt 4.8).

Zakażenie pasożytami jelitowymi

Pacjentów ze stwierdzonym zakażeniem pasożytami jelitowymi wykluczono z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy tralokinumab będzie mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną na zakażenie pasożytami jelitowymi poprzez inhibicję przekazywania sygnału IL-13.

Pacjentów z wcześniej stwierdzonym zakażeniem pasożytami jelitowymi należy wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia tralokinumabem. Jeśli do zakażenia dojdzie w trakcie leczenia tralokinumabem i pacjent nie będzie reagować na leczenie produktami przeciwko pasożytom jelitowym, leczenie tralokinumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia.

Szczepienia

Żywe i żywe atenuowane szczepionki nie powinny być podawane jednocześnie z tralokinumabem, ponieważ nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej w takim przypadku. Oceniano odpowiedź immunologiczną na szczepionkę przeciwko tężcowi niezawierającą żywych wirusów i szczepionki przeciwko meningokokom (patrz punkt 4.5). Zaleca się, aby pacjenci mieli wykonane aktualne szczepienia z zastosowaniem żywych i atenuowanych szczepionek zgodnie z aktualnym kalendarzem szczepień przed rozpoczęciem leczenia tralokinumabem.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 150 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bezpieczeństwo i skuteczność jednoczesnego podawania tralokinumabu i żywych lub żywych atenuowanych szczepionek nie było badane.

Odpowiedź immunologiczną na szczepionki niezawierające żywego wirusa oceniano w badaniu, w którym dorosłym pacjentom z atopowym zapaleniem skóry podano dawkę początkową 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie podawano dawkę 300 mg co dwa tygodnie drogą wstrzyknięć podskórnych. Po 12 tygodniach podawania tralokinumabu pacjentów zaszczepiono szczepionką skojarzoną przeciwko tężcowi, tyfusowi i krztuścowi (zawierającą bezkomórkowy składnik krztuśca), a także szczepionką przeciwko meningokokom, a następnie oceniono odpowiedź immunologiczną po upływie 4 tygodni. Odpowiedź, jeśli chodzi o liczbę wytworzonych przeciwciał, zarówno na szczepionkę przeciwko tężcowi, jak i szczepionkę przeciwko meningokokom, była podobna u pacjentów leczonych tralokinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu nie zaobserwowano żadnych niekorzystnych interakcji pomiędzy którąkolwiek ze szczepionek niezawierających żywego wirusa a tralokinumabem. Dlatego u pacjentów otrzymujących tralokinumab można jednocześnie stosować szczepionki inaktywowane i niezawierające żywego wirusa.

Więcej informacji na temat żywych szczepionek i żywych szczepionek atenuowanych można znaleźć w punkcie 4.4.

Interakcje z cytochromem P450

Tralokinumab nie powinien ulegać metabolizmowi przez enzymy wątroby lub eliminacji w nerkach. Nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji międzylekowych między tralokinumabem oraz inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących leki i nie jest wymagane dostosowywanie dawki (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tralokinumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego czy pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania tralokinumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tralokinumab przenika do mleka ludzkiego lub czy jest wchłaniany ogólnoustrojowo po połknięciu. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tralokinumabu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu produktu leczniczego na męski ani żeński układ rozrodczy, liczbę plemników, ich motorykę ani budowę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tralokinumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (23,4%; zazwyczaj zgłaszane były przeziębienia), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (7,2%), zapalenie spojówek (5,4%) oraz alergiczne zapalenie spojówek (2,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W puli 5 randomizowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród dorosłych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3, badanie mające na celu ustalenie zakresu dawek oraz badaniu odpowiedzi na szczepienia) 1 991 uczestników otrzymywało wstrzyknięcia podskórne z tralokinumabu przy jednoczesnym stosowaniu miejscowo kortykosteroidów lub w monoterapii. Łącznie 807 dorosłych było leczonych tralokinumabem przez co najmniej rok.

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującymi kategoriami: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano od najcięższych. Częstości występowania podano w oparciu o trwający do 16 tygodni okres leczenia początkowego w puli 5 badań prowadzonych w populacji pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Tabela 1: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Często	Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenie spojówek
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Eozynofilia
Zaburzenia oka	Często Niezbyt często	Alergiczne zapalenie spojówek Zapalenie rogówki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu oceniano w dwóch badaniach z zastosowaniem monoterapii trwających do 52 tygodni i w badaniu, w którym stosowano leczenie skojarzone z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, trwającym do 32 tygodni. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu jest dodatkowo oceniane w otwartym przedłużeniu badania (ECZTEND) przez okres do 5 lat leczenia dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymujących 300 mg tralokinumabu co dwa tygodnie (Q2W). Okresowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania przez okres do 39 miesięcy były ogólnie zbliżone do profilu bezpieczeństwa obserwowanego do końca tygodnia 16 w puli 5 badań.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie spojówek i zdarzenia powiązane

Zapalenie spojówek występowało częściej u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymali tralokinumab (5,4%) w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo (1,9%) w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań. Zapalenie spojówek było zgłaszane z większą częstością u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry w porównaniu z pacjentami z umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry zarówno w grupie tralokinumabu (6,0 wobec 3,3%, okres leczenia początkowego) jak i w grupie placebo (2,2 wobec 0,8%, okres leczenia początkowego). U większości pacjentów doszło do wyzdrowienia lub znajdowali się w fazie zdrowienia jeszcze w okresie leczenia.

Częstość występowania zapalenia spojówek w okresowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z długoterminowego, otwartego przedłużenia badania (ECZTEND) wynosiła 3,37 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 22,0 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji w początkowych 16 tygodniach okresu leczenia.

Zapalenie rogówki zgłoszono u 0,5% uczestników leczonych tralokinumabem w okresie leczenia początkowego. Połowę z tych przypadków sklasyfikowano jako zapalenie rogówki i spojówki, żaden z nich nie był ciężki, wszystkie miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, jak również żaden z powyższych przypadków nie wymagał przerwania leczenia.

Częstość występowania zapalenia rogówki w okresowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z długoterminowego, otwartego przedłużenia badania (ECZTEND) wynosiła 0,15 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 1,7 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji w początkowych 16 tygodniach okresu leczenia.

Eozynofilia

Działania niepożądane w postaci eozynofilii zgłoszono u 1,3% pacjentów leczonych tralokinumabem i u 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań. U pacjentów leczonych tralokinumabem stwierdzono większy średni wzrost liczby eozynofilów względem wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali placebo. Eozynofilię ($\geq 5\ 000$ komórek/ μl) stwierdzono u 1,2% pacjentów leczonych tralokinumabem i 0,3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo w okresie leczenia początkowego. Jednak ten wzrost u pacjentów leczonych tralokinumabem był przejściowy, a średnia liczba eozynofilów wracała do wartości wyjściowej w miarę kontynuacji leczenia. Profil bezpieczeństwa u uczestników z eozynofilią był porównywalny z profilem bezpieczeństwa u wszystkich uczestników.

Wyprysk opryszczkowy

Wyprysk opryszczkowy (eczema herpeticum) zgłoszono u 0,3% uczestników leczonych tralokinumabem i 1,5% uczestników z grupy placebo w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego w puli 5 badań dotyczących atopowego zapalenia skóry. Częstość występowania wyprysku opryszczkowego w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego wynosiła 1,2 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji. Częstość występowania wyprysku opryszczkowego w okresowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z długoterminowego, otwartego przedłużenia badania (ECZTEND) wynosiła 0,60 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji.

Immunogenność

W przypadku tralokinumabu, tak jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności.

Odpowiedzi w postaci powstawania przeciwciał przeciwko lekowi (ang. anti-drug-antibody, ADA) nie były w żaden sposób powiązane z ekspozycją na tralokinumab, jego bezpieczeństwem stosowania czy skutecznością.

W badaniach ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 i w badaniu odpowiedzi na szczepionkę częstość występowania ADA do 16 tygodnia wynosiła 1,4% u pacjentów leczonych tralokinumabem i 1,3% u pacjentów, którzy otrzymywali placebo; przeciwciała neutralizujące zaobserwowano u 0,1% pacjentów leczonych tralokinumabem i 0,2% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Częstość występowania ADA u uczestników, którzy otrzymywali tralokinumab przez okres do 52 tygodni, wynosiła 4,6%, przy czym u 0,9% stwierdzono trwałe ADA, a u 1,0% przeciwciała neutralizujące.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból i zaczerwienienie) występowały częściej u pacjentów, którzy otrzymywali tralokinumab (7,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3,0%) w trwającym do 16 tygodni okresie leczenia początkowego puli 5 badań. We wszystkich okresach leczenia w 5 badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry zdecydowana większość (99%) reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i u niewielu pacjentów (< 1%) konieczne było przerwanie leczenia tralokinumabem. Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była krótkotrwała i około 76% z tych zdarzeń ustąpiło w ciągu jednego do pięciu dni. Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z długoterminowego, otwartego przedłużenia badania (ECZTEND)

wynosiła 5,8 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 51,5 zdarzenia/100 pacjentolat ekspozycji w początkowych 16 tygodniach okresu leczenia.

Młodzież

Bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu oceniano u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat (młodzież) z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w badaniu monoterapii 289 nastolatków (ECZTRA 6) oraz w długoterminowym otwartym przedłużeniu badania (ECZTEND) obejmującym 127 nastolatków przeniesionych z badania ECZTRA 6. Profil bezpieczeństwa tralokinumabu u tych pacjentów obserwowany w okresie leczenia początkowego przez 16 tygodni i okresie leczenia długoterminowego 52 tygodni (ECZTRA 6), jak również okresowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w długoterminowym, otwartym przedłużeniu badania do 21 miesięcy (ECZTEND) były podobne do profilu bezpieczeństwa w badaniach z udziałem dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniu z udziałem młodzieży zapalenie spojówek wystąpiło u 1,0% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych tralokinumabem i żadnego z pacjentów, którzy otrzymywali placebo, w trwającym 16 tygodni okresie leczenia początkowego.

Alergiczne zapalenie spojówek występowało z podobną częstością u nastoletnich pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymali tralokinumab (2,1%), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo (2,1%), w trwającym 16 tygodni okresie leczenia początkowego.

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 istnieje swoiste leczenie przedawkowania tralokinumabu. W badaniach klinicznych nad zastosowaniem tralokinumabu stwierdzono, że pojedyncze dawki dożylnie wynoszące maksymalnie 30 mg/kg oraz wielokrotne dawki podskórne wynoszące 600 mg i podawane co 2 tygodnie przez 12 tygodni były dobrze tolerowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeznaczone do stosowania w leczeniu zapalenia skóry z wyjątkiem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH07.

Mechanizm działania

Tralokinumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, które wiąże się swoiście z należącą do cytokin typu 2 interleukiną 13 (IL-13) i hamuje jej interakcje z receptorami IL-13. Tralokinumab neutralizuje aktywność biologiczną IL-13 poprzez blokowanie jej interakcji z kompleksem receptorowym IL-13R α 1/IL-4R α . IL-13 jest główną przyczyną występowania choroby zapalnej typu 2 u ludzi, takiej jak atopowe zapalenie skóry, a hamowanie szlaku IL-13 za pomocą tralokinumabu u pacjentów ogranicza działanie wielu mediatorów stanu zapalnego typu 2.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych, leczenie przy użyciu tralokinumabu powodowało obniżenie stężenia biomarkerów stanu zapalnego typu 2 zarówno w zmianach skórnych (CCL17, CCL18 i CCL26), jak i krwi (CCL17, periostyna oraz IgE). U pacjentów nastoletnich podobne wyniki we krwi obserwowano w przypadku CCL17 oraz IgE. W przypadku zmian skórnych leczenie tralokinumabem skutkowało również zmniejszeniem grubości skóry i zwiększeniem ekspresji markera integralności nabłonka (lokryny). U pacjentów leczonych tralokinumabem uzyskiwano ponad 10-krotne ograniczenie kolonizacji skóry przez *Staphylococcus aureus*. Podobne wyniki ograniczenia kolonizacji przez *Staphylococcus aureus* obserwowano u młodzieży. U tych pacjentów leczenie tralokinumabem powodowało także przesunięcie profilu lipidowego warstwy rogowej ze zmian skórnych na charakterystyczny dla skóry bez zmian, wskazując na poprawę integralności skóry.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu w monoterapii i w skojarzeniu ze stosowanymi miejscowo kortykosteroidami oceniano w trzech kluczowych randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3) u 1 976 pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wynik 3 lub 4 w Ogólnej ocenie badacza (IGA) (umiarkowane do ciężkiego), wskaźnik rozległości i nasilenia egzemy (EASI) ≥ 16 i objęcie zmianami $\geq 10\%$ powierzchni ciała). U spełniających kryteria kwalifikacyjne pacjentów włączanych do badania musiała wcześniej wystąpić niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe.

We wszystkich trzech badaniach pacjenci otrzymali albo 1) dawkę początkową tralokinumabu wynoszącą 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg) w Dniu 1., a następnie otrzymywali dawkę 300 mg co dwa tygodnie (Q2W) do tygodnia 16., albo 2) odpowiadające placebo. W badaniu ECZTRA 3 pacjenci byli w miarę potrzeby jednocześnie leczeni miejscowo stosowanymi kortykosteroidami podawanymi na czynne zmiany chorobowe. We wszystkich badaniach tralokinumab był podawany drogą wstrzyknięcia podskórnego (S.C.).

W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi w badaniach ECZTRA 1 i ECZTRA 2 pacjenci, u których stwierdzono odpowiedź na trwające 16 tygodni leczenie początkowe tralokinumabem (u których uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75), zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej przez okres maksymalnie 52 tygodni 1) tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie albo 2) tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie (Q4W) (co dwa tygodnie na zmianę tralokinumab w dawce 300 mg albo placebo) albo 3) placebo co dwa tygodnie. Głównymi punktami końcowymi oceny utrzymywania się odpowiedzi były IGA 0 lub 1 oraz EASI-75 w tygodniu 52. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na trwające 16 tygodni leczenie początkowe placebo, nadal otrzymywali placebo. Uczestnicy, u których nie uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16 oraz uczestnicy, u których odpowiedź nie utrzymała się w okresie leczenia podtrzymującego, zostali przekierowani do grupy leczenia prowadzonego metodą otwartej próby z zastosowaniem tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie z możliwością stosowania miejscowo kortykosteroidów. Okres leczenia w badaniach trwał 52 tygodnie.

W badaniu ECZTRA 3 pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na trwające 16 tygodni leczenie tralokinumabem + miejscowo stosowanymi kortykosteroidami (tj. uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75), zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej przez maksymalnie 32 tygodnie 1) tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy albo 2) tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy (na zmianę z tralokinumabem w dawce 300 mg i placebo co dwa tygodnie). Głównymi punktami końcowymi oceny utrzymywania się odpowiedzi były IGA 0 lub 1 oraz EASI-75 w tygodniu 32. Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na trwające 16 tygodni leczenie początkowe placebo + miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, nadal otrzymywali placebo + miejscowo stosowane kortykosteroidy. Pacjenci, u których w tygodniu 16. nie uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75, nadal otrzymywali tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo

stosowane kortykosteroidy, niezależnie od tego, jakie leki otrzymywali w okresie leczenia początkowego. Okres leczenia w badaniu wyniósł 32 tygodnie.

Do badania ECZTRA 1 włączono 802 pacjentów (199 do grupy placebo, 603 do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie).

Do badania ECZTRA 2 włączono 794 pacjentów (201 do grupy placebo, 593 do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie).

Do badania ECZTRA 3 włączono 380 pacjentów (127 do grupy placebo + miejscowo stosowane kortykosteroidy, 253 do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy).

Punkty końcowe

We wszystkich trzech kluczowych badaniach głównymi punktami końcowymi były uzyskanie IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) oraz co najmniej 75% obniżenie wskaźnika EASI (EASI-75) w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16. Drugorzędowymi punktami końcowymi były między innymi złagodzenie świądu definiowane jako co najmniej 4-punktowa poprawa wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (ang. Numeric Rating Scale, NRS) w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16., obniżenie wyniku w skali oceny atopowego zapalenia skóry (ang. SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16. oraz zmiana wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index, DLQI) w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były, między innymi, obniżenie wskaźnika EASI o co najmniej 50% i 90% (odpowiednio EASI-50 i EASI-90) oraz zmniejszenie wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (średnia tygodniowa) w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16. Inne punkty końcowe obejmowały między innymi zmianę wyniku w skali oceny egzemy przez pacjenta (ang. Patient Oriented Eczema Measure, POEM) w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16., co najmniej 4-punktową poprawę wyniku w skali POEM i wyniku w numerycznej skali oceny snu w egzemie NRS.

Charakterystyka punktu początkowego

W badaniach z zastosowaniem monoterapii (ECZTRA 1 i ECZTRA 2) we wszystkich grupach leczenia średnia wieku wynosiła 37,8 lat, 5,0% pacjentów miało 65 lat lub więcej, średnia masa ciała uczestników wynosiła 76,0 kg, kobiety stanowiły 40,7% uczestników, 66,5% pacjentów było rasy białej, 22,9% miało pochodzenie azjatyckie, a 7,5% było rasy czarnej. W tych badaniach 49,9% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA wynoszący 3 (atopowe zapalenie skóry o średnim nasileniu), 49,7% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA wynoszący 4 (atopowe zapalenie skóry o ciężkim nasileniu), a 42,5% pacjentów wcześniej otrzymywało leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym (cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan). Średni wskaźnik EASI w punkcie początkowym badania wynosił 32,3, średni wynik w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby wynosił 7,8, średni wyjściowy wskaźnik DLQI wynosił 17,3, średni wyjściowy wynik oceny w skali SCORAD wynosił 70,4, średni wyjściowy wynik oceny w skali POEM wynosił 22,8, a średnie wyjściowe komponenty fizyczne i psychiczne oceny według kwestionariusza SF-36 wynosiły odpowiednio 43,4 i 44,3.

W badaniu z jednoczesnym stosowaniem miejscowo kortykosteroidów (ECZTRA 3) w obu grupach leczenia średni wiek wynosił 39,1 lat, 6,3% pacjentów miało 65 lat lub więcej, średnia masa ciała uczestników wynosiła 79,4 kg, kobiety stanowiły 45,0% uczestników, 75,8% uczestników było rasy białej, 10,8% miało pochodzenie azjatyckie, a 9,2% było rasy czarnej. W tym badaniu 53,2% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA wynoszący 3, 46,3% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA wynoszący 4, a 39,2% pacjentów wcześniej otrzymywało leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym. Średni wskaźnik EASI wynosił w punkcie początkowym badania 29,4, wyjściowy wynik w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) wynosił 7,7, średni wyjściowy wskaźnik DLQI wynosił 17,5, średni wyjściowy wynik oceny w skali SCORAD wynosił 67,6, a średni wyjściowy wynik oceny w skali POEM 22,3.

Odpowiedź kliniczna

Badania z zastosowaniem monoterapii (ECZTRA 1 i ECZTRA 2) - okres leczenia początkowego 0–16 tygodni

W badaniach ECZTRA 1 i ECZTRA 2 w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16. u znacznie większego odsetka pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej tralokinumab uzyskano IGA 0 lub 1, EASI-75 lub poprawę o ≥ 4 punkty w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wyniki dotyczące skuteczności monoterapii tralokinumabem w tygodniu 16. w badaniach ECZTRA 1 i ECZTRA 2 (Zbiór pełnej analizy, FAS)

Monoterapia				
	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	Tydzień 16.		Tydzień 16.	
	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W
Liczba pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali produkt leczniczy (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 lub 1, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a,b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI-50, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a)}	21,3	41,6 ^{§,e)}	20,4	49,9 ^{§,e)}
EASI-75, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, średnia zmiana względem punktu początkowego liczona metodą LS (\pm SE) ^{c)}	-17,2 (\pm 1,98)	-24,9 [§] (\pm 1,23)	-13,8 (\pm 2,00)	-26,9 [§] (\pm 1,06)
Ocena świądu w skali NRS (\geq 4-punktowa poprawa, % uczestników wykazujących odpowiedź) ^{a,d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, średnia zmiana względem punktu początkowego liczona metodą LS (\pm SE) ^{c)}	-5,7 (\pm 0,63)	-7,5 [#] (\pm 0,41)	-5,2 (\pm 0,68)	-8,6 [§] (\pm 0,36)

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy, FAS: Full Analysis Set (Zbiór pełnej analizy) — obejmuje wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dawkę produktu leczniczego. W razie konieczności lepszej kontroli objawów atopowego zapalenia skóry pacjenci mogli, za zgodą badacza, otrzymać leki doraźne.

- a) Pacjenci, którym podano leki doraźne lub dla których brakowało danych, zostali uznani za uczestników niewykazujących odpowiedzi.
b) Uczestnika wykazującego odpowiedź definiowano jako pacjenta z IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta” w skali IGA 0–4).
c) Dane uzyskane od pacjentów po zastosowaniu leków doraźnych lub trwałym odstawieniu leczenia zostały uznane za brakujące. Oparta na placebo wielokrotna imputacja brakujących danych.
d) Odsetek ten został obliczony z uwzględnieniem liczby uczestników z wartością wyjściową \geq 4.

e) Nie dostosowano dla krotności
* $p < 0,05$, # $p < 0,01$, § $p < 0,001$.

W obu badaniach dotyczących monoterapii (ECZTRA 1 oraz ECZTRA 2) tralokinumab łagodził świąd mierzony jako zmiana procentowa względem wartości wyjściowej wyniku oceny w numerycznej skali najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) już w tygodniu 1. w porównaniu do placebo. Złagodzenie świądu obserwowano równolegle z poprawą objawów przedmiotowych i podmiotowych atopowego zapalenia skóry oraz jakości życia.

W dwóch badaniach, mniej pacjentów zrandomizowanych do grupy Adtralza 300 mg w dawce podawanej co 2 tygodnie wymagało podania leków doraźnych (stosowanie miejscowo kortykosteroidów, stosowanie ogólnoustrojowo kortykosteroidów, niesteroidowe immunosupresanty) w porównaniu do pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo (odpowiednio 29,3% wobec 45,3% w obu badaniach). Stosowanie leków doraźnych było częstsze, jeżeli pacjenci mieli początkowo ciężkie atopowe zapalenie skóry (39,3% w przypadku tralokinumabu 300 mg w dawce podawanej co 2 tygodnie wobec 56,7% w grupie placebo).

Badania z zastosowaniem monoterapii (ECZTRA 1 i ECZTRA 2) — okres leczenia podtrzymującego (tygodnie 16.–52.)

Aby ocenić utrzymywanie się odpowiedzi, 185 uczestników z badania ECZTRA 1 i 227 uczestników z badania ECZTRA 2 leczonych tralokinumabem w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie przez 16 tygodni, którzy uzyskali IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16., zostało ponownie zrandomizowanych do dodatkowego 36-tygodniowego okresu leczenia z zastosowaniem 1) tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie (Q2W) albo 2) tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie na zmianę z placebo (tralokinumab raz na cztery tygodnie) albo 3) placebo podawanego co dwa tygodnie, przez łączny okres leczenia w badaniu trwający 52 tygodnie. Odsetek odpowiedzi (IGA 0/1 lub EASI-75) w tygodniu 52. w puli z zastosowaniem monoterapii wynosił odpowiednio 56,2% i 50% dla tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie i tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie wśród uczestników, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w tygodniu 16.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności (IGA 0 lub 1 lub EASI-75) w tygodniu 52. u uczestników wykazujących w tygodniu 16. odpowiedź na tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie

	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Schemat leczenia Tydzień 16.–52. ^{e)}			Schemat leczenia Tydzień 16.–52. ^{e)}		
Ocena w Tygodniu 52.	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W	Placebo
IGA 0/1 ^{a)} % uczestników wykazujących odpowiedź ^{f)}	51,3 ^{d)} (20/39)	38,9 ^{d)} (14/36)	47,4 (9/19)	59,3 ^{c)} (32/54)	44,9 ^{d)} (22/49)	25,0 (7/28)
EASI-75 ^{a)} % uczestników wykazujących odpowiedź ^{g)}	59,6 ^{d)} (28/47)	49,1 ^{d)} (28/57)	33,3 (10/30)	55,8 ^{b)} (43/77)	51,4 ^{c)} (38/74)	21,4 (9/42)

W razie konieczności lepszej kontroli objawów atopowego zapalenia skóry pacjenci mogli, za zgodą badacza, otrzymać leki doraźne.

- a) Uczestnicy, którym podano leki doraźne lub dla których brakowało danych, zostali uznani za uczestników niewykazujących odpowiedzi. Odsetek ten został obliczony z uwzględnieniem liczby uczestników wykazujących odpowiedź w tygodniu 16.
- b) $p < 0,001$ w porównaniu z placebo
- c) $p < 0,05$ w porównaniu z placebo
- d) $p > 0,05$ w porównaniu z placebo
- e) Wszyscy pacjenci byli wstępnie leczeni tralokinumabem w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie w tygodniach 0.–16.
- f) IGA 0/1 w tygodniu 52. oceniano u tych uczestników, u których wynik IGA wynosił 0/1 w tygodniu 16.
- g) Wskaźnik EASI-75 w tygodniu 52. oceniano u tych uczestników, u których uzyskano wskaźnik EASI-75 w tygodniu 16.

Spośród uczestników zrandomizowanych do grupy leczonej tralokinumabem, u których nie uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16. i których przekierowano do grupy leczenia metodą otwartej próby z zastosowaniem tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + opcjonalnie miejscowo kortykosteroidów, 20,8% uczestników badania ECZTRA 1 i 19,3% uczestników badania ECZTRA 2 uzyskało IGA 0 lub 1 w tygodniu 52., a 46,1% uczestników badania ECZTRA 1 i 39,3% uczestników badania ECZTRA 2 uzyskało EASI-75 w tygodniu 52. Za odpowiedź kliniczną odpowiadała w głównej mierze kontynuacja leczenia tralokinumabem, a nie opcjonalne stosowanie miejscowo kortykosteroidów.

Trwające 32 tygodnie badanie z jednoczesnym stosowaniem miejscowo kortykosteroidów (ECZTRA 3) – okres leczenia początkowego 0–16 tygodni

W badaniu ECZTRA 3 u znacząco większego odsetka pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy uzyskano IGA 0 lub 1, EASI-75 lub ≥ 4 -punktową poprawę wyniku w numerycznej skali oceny najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo + miejscowo stosowane kortykosteroidy (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Wyniki dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego tralokinumabem i miejscowo stosowanymi kortykosteroidami w tygodniu 16. w badaniu ECZTRA 3 (FAS)

Leczenie skojarzone		
	ECZTRA 3	
	Tydzień 16.	
	Placebo + miejscowo stosowane kortykosteroidy	Tralokinumab 300 mg Q2W + miejscowo stosowane kortykosteroidy
Liczba pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali produkt leczniczy (FAS)	126	252
IGA 0 lub 1, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a,b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a)}	57,9	79,4 ^{§, e)}
EASI-75, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a)}	35,7	56,0 [§]
SCORAD, średnia zmiana względem punktu początkowego liczona metodą LS (\pm SE) ^{c)}	-26,7 (\pm 1,83)	-37,5 [§] (\pm 1,27)
Ocena świądu w skali NRS (\geq 4-punktowa poprawa, % uczestników wykazujących odpowiedź) ^{a,d)}	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, średnia zmiana względem punktu początkowego liczona metodą LS (\pm SE) ^{c)}	-8,8 (\pm 0,57)	-11,6 [§] (\pm 0,40)

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy, FAS: Full Analysis Set (Zbiór pełnej analizy) — obejmuje wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dawkę produktu leczniczego. W razie konieczności lepszej kontroli objawów atopowego zapalenia skóry pacjenci mogli, za zgodą badacza, otrzymać leki doraźne. Dostarczone kortykosteroidy do miejscowego stosowania nie stanowiły leków doraźnych.

- a) Uczestnicy, którym podano leki doraźne lub dla których brakowało danych, zostali uznani za uczestników niewykazujących odpowiedzi.
- b) Uczestnika wykazującego odpowiedź definiowano jako pacjenta z IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta” w skali IGA 0–4).
- c) Dane uzyskane od pacjentów po zastosowaniu leków doraźnych lub trwałym odstawieniu leczenia zostały uznane za brakujące. Oparta na placebo wielokrotna imputacja brakujących danych.
- d) Odsetek ten został obliczony z uwzględnieniem liczby uczestników z wartością wyjściową \geq 4.
- e) Nie dostosowano dla krotności

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001.

W badaniu ECZTRA 3 uczestnicy, którzy otrzymywali tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie w tygodniach 0.–16., do Tygodnia 16. zużyli o 50% mniej dostarczonych kortykosteroidów do miejscowego stosowania w porównaniu z uczestnikami otrzymującymi placebo.

W badaniu ze stosowaniem miejscowo kortykosteroidów (ECZTRA 3), tralokinumab i stosowane miejscowo kortykosteroidy zmniejszały świąd mierzony jako zmiana procentowa względem wartości wyjściowej w wyniku oceny świądu w skali NRS już w tygodniu 2. w porównaniu z placebo i stosowanymi miejscowo kortykosteroidami. Zmniejszenie świądu obserwowano równolegle z poprawą objawów przedmiotowych i podmiotowych atopowego zapalenia skóry oraz jakości życia.

Trwające 32 tygodnie badanie z jednoczesnym stosowaniem miejscowo kortykosteroidów (ECZTRA 3) – okres leczenia podtrzymującego, tygodnie 16.–32.

Aby ocenić utrzymywanie się odpowiedzi, uczestnicy leczenia tralokinumabem w dawce 300 mg + miejscowo stosowanymi kortykosteroidami przez 16 tygodni w badaniu ECZTRA 3, którzy uzyskali IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16., zostali ponownie zrandomizowani do dodatkowego 16-tygodniowego okresu leczenia z zastosowaniem 1) tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie (Q2W) + miejscowo stosowanych kortykosteroidów albo 2) tralokinumabu w dawce 300 mg + miejscowo stosowanych kortykosteroidów podawanych na zmianę z placebo co dwa tygodnie (tralokinumab co cztery tygodnie) przez łączny okres leczenia w badaniu trwający 32 tygodnie. Wysoki poziom skuteczności klinicznej w tygodniu 32. stwierdzono w grupach otrzymujących tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy oraz tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy wśród uczestników, u których stwierdzono odpowiedź kliniczną w tygodniu 16. (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności w tygodniu 32. u uczestników, u których w tygodniu 16. uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie tralokinumabem w dawce 300 mg i miejscowo stosowanymi kortykosteroidami, które podawano co dwa tygodnie

	Tralokinumab 300 mg Q2W + miejscowo stosowane kortykosteroidy	Tralokinumab 300 mg Q4W + miejscowo stosowane kortykosteroidy
IGA 0/1 w tygodniu 32. ^{a)} % uczestników wykazujących odpowiedź ^{b)}	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 w tygodniu 32. ^{a)} % uczestników wykazujących odpowiedź ^{c)}	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

W razie konieczności lepszej kontroli objawów atopowego zapalenia skóry pacjenci mogli, za zgodą badacza, otrzymać leki doraźne.

- Uczestnicy, którym podano leki doraźne lub dla których brakowało danych, zostali uznani za uczestników niewykazujących odpowiedzi. Odsetek ten został obliczony z uwzględnieniem liczby uczestników wykazujących odpowiedź w tygodniu 16.
- IGA 0/1 w tygodniu 32. oceniano u tych uczestników, u których wynik IGA wynosił 0/1 w tygodniu 16.
- Wskaźnik EASI-75 w tygodniu 32. oceniano u tych uczestników, u których uzyskano wskaźnik EASI-75 w tygodniu 16.

Wśród wszystkich uczestników, którzy uzyskali IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16., średnia procentowa poprawa we wskaźniku EASI względem wartości wyjściowej wynosiła 93,5% w tygodniu 32. w przypadku kontynuacji leczenia tralokinumabem w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie i miejscowo stosowanymi kortykosteroidami oraz 91,5% w tygodniu 32. u uczestników otrzymujących tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy.

Spśród uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy, którzy nie uzyskali IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16., 30,5% uzyskało IGA 0/1, a 55,8% uzyskało EASI-75 w tygodniu 32. na skutek kontynuacji leczenia tralokinumabem w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie i miejscowo stosowanymi kortykosteroidami przez kolejne 16 tygodni.

Utrzymująca się poprawa wśród uczestników, którzy nie uzyskali IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16., występowała w powiązaniu z poprawą w wyniku oceny w skali numerycznej najgorszego świądu w ciągu doby (NRS) i w zakresie obiektywnych objawów atopowego zapalenia skóry, w tym SCORAD.

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności tralokinumabu podawanego w skojarzeniu z miejscowo stosowanymi kortykosteroidami w tygodniach 16. i 32. w badaniu ECZTRA 3 u pacjentów początkowo leczonych tralokinumabem podawanym co dwa tygodnie i miejscowo stosowanymi kortykosteroidami

	Schemat leczenia – Tygodnie 16.–32. ^{d)}					
	Uczestnicy wykazujący odpowiedź w Tygodniu 16. ^{e)}				Uczestnicy niewykazujący odpowiedzi w Tygodniu 16.	
<i>Zrandomizowani pacjenci</i>	Q2W + miejscowo stosowane kortykosteroidy		Q4W + miejscowo stosowane kortykosteroidy		Q2W + miejscowo stosowane kortykosteroidy	
	N=69		N=69		N=95	
<i>Numer tygodnia</i>	W16	W32	W16	W32	W16	W32
EASI-50, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a)}	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI-90, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a)}	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, średnia zmiana procentowa względem wartości wyjściowej liczona metodą LS (SE) ^{b)}	-90,5 (2,7)	-93,2 (2,3)	-89,3 (2,7)	-91,5 (2,3)	-46,9 (2,4)	-73,5 (2,0)
Ocena świądu w skali NRS (≥ 4 -punktowa poprawa, % uczestników wykazujących odpowiedź) ^{a,c)}	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

LS: metoda najmniejszych kwadratów, SE: błąd standardowy

W razie konieczności lepszej kontroli objawów atopowego zapalenia skóry pacjenci mogli, za zgodą badacza, otrzymać leki doraźne.

- Pacjenci, którym podano leki doraźne lub dla których brakowało danych, zostali uznani na potrzeby analizy za uczestników niewykazujących odpowiedzi.
- Dane uzyskane od pacjentów po zastosowaniu leków doraźnych lub trwałym odstawieniu leczenia zostały wyłączone z analizy.
- Odsetek ten został obliczony z uwzględnieniem liczby uczestników z wartością wyjściową ≥ 4 .
- Wszyscy uczestnicy byli początkowo leczeni tralokinumabem w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo stosowanymi kortykosteroidami w tygodniach 0.–16. Następnie otrzymywali oni tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy lub tralokinumab w dawce 300 mg podawanej co cztery tygodnie + miejscowo stosowane kortykosteroidy.
- Uczestników wykazujących odpowiedź w tygodniu 16. identyfikowano jako uczestników, którzy uzyskali IGA 0/1 lub EASI-75.

Wyniki leczenia zgłaszane przez pacjenta

W obu badaniach z zastosowaniem monoterapii (ECZTRA 1 i ECZTRA 2) i jednoczesnym stosowaniem miejscowo kortykosteroidów (ECZTRA 3), tralokinumab spowodował w tygodniu 16. poprawę w porównaniu z placebo w zakresie zgłaszanych przez pacjenta objawów atopowego zapalenia skóry mierzonych według skali POEM oraz wpływu atopowego zapalenia skóry na sen zmierzonego według skali NRS dotyczącej snu w egzemie. U większego odsetka pacjentów leczonych tralokinumabem stwierdzono znaczące klinicznie obniżenie wyniku w skali POEM (definiowane jako poprawa o co najmniej 4 punkty) w okresie od punktu początkowego badania do tygodnia 16. w porównaniu z placebo.

Młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tralokinumabu w monoterapii u młodzieży oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby

z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ECZTRA 6) z udziałem 289 pacjentów nastoletnich w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowanym jako uzyskanie wyniku IGA wynoszącego ≥ 3 w ogólnej ocenie zmian atopowego zapalenia skóry na skali ciężkości od 0 do 4, wskaźnika EASI wynoszącego ≥ 16 w punkcie początkowym badania i objęcie zmianami $\geq 10\%$ powierzchni ciała. U spełniających kryteria kwalifikacyjne pacjentów włączanych do tego badania musiała wcześniej wystąpić niewystarczająca odpowiedź na leczenie miejscowe.

Pacjenci otrzymali dawkę początkową tralokinumabu wynoszącą 600 mg lub 300 mg w Dniu 1, a następnie otrzymywali odpowiednio dawkę 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) lub 150 mg co 2 tygodnie (Q2W) do tygodnia 16. W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi do tygodnia 52 pacjenci, u których stwierdzono odpowiedź (u których uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75) na początkowe 16-tygodniowe leczenie tralokinumabem w dawce 150 mg co 2 tygodnie (Q2W) lub 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) bez stosowania leków doraźnych, zostali ponownie zrandomizowani do grupy otrzymującej dawkę podawaną co 2 tygodnie (Q2W) lub co 4 tygodnie (Q4W) (uczestnicy początkowo leczeni tralokinumabem w dawce 300 mg zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 300 mg co 2 tygodnie (Q2W) lub tralokinumab w dawce 300 mg co 4 tygodnie (Q4W); uczestnicy początkowo leczeni tralokinumabem w dawce 150 mg zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej tralokinumab w dawce 150 mg co 2 tygodnie (Q2W) lub tralokinumab w dawce 150 mg co 4 tygodnie (Q4W)). Pacjenci, u których nie uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16 oraz pacjenci, u których odpowiedź nie utrzymała się w okresie leczenia podtrzymującego i ci, którzy zastosowali lek doraźny w okresie początkowym, zostali przekierowani do grupy leczenia prowadzonego metodą otwartej próby z zastosowaniem tralokinumabu w dawce 300 mg podawanej co dwa tygodnie z możliwością stosowania miejscowo kortykosteroidów. Pacjenci zrandomizowani do grupy placebo w okresie leczenia początkowego, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w tygodniu 16, będą w dalszym ciągu otrzymywać placebo co 2 tygodnie (Q2W) w okresie leczenia podtrzymującego.

W badaniu tym średnia wieku wynosiła 14,6 roku, średnia masa ciała wynosiła 61,5 kg, kobiety stanowiły 48,4% uczestników, 56,7% było rasy białej, 24,6% miało pochodzenie azjatyckie, a 11,1% było rasy czarnej. Początkowo 53,3% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA wynoszący 3 (atopowe zapalenie skóry o średnim nasileniu), 46,7% pacjentów miało wyjściowy wynik IGA wynoszący 4 (atopowe zapalenie skóry o ciężkim nasileniu), średnie zajęcie powierzchni ciała wynosiło 51,1%, a 21,1% pacjentów wcześniej otrzymywało leki immunosupresyjne o działaniu ogólnoustrojowym (cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna i mykofenolan). Ponadto średni wskaźnik EASI wynosił w punkcie początkowym badania 31,7, wyjściowy wynik w numerycznej skali oceny najgorszego świądu u młodzieży (NRS) wynosił 7,6, średni wyjściowy wynik oceny w skali SCORAD wynosił 67,8, średni wyjściowy wynik oceny w skali POEM wynosił 20,4, a średni wyjściowy wskaźnik dermatologicznej jakości życia dzieci (CDLQI) 13,2. Ogółem 84,4% pacjentów miało co najmniej jedną współistniejącą chorobę alergiczną; 68,2% miało alergicznego nieżyta nosa, 50,9% astmę, a 57,1% alergię pokarmową. Głównymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów z wynikiem IGA równym 0 lub 1 w tygodniu 16 (skóra „czysta” lub „prawie czysta”) oraz odsetek pacjentów ze wskaźnikiem EASI-75 (poprawa wskaźnika EASI o co najmniej 75% od wartości wyjściowej) w tygodniu 16. Drugorzędowymi punktami końcowymi były między innymi złagodzenie świądu zmierzone jako odsetek uczestników z poprawą ≥ 4 punkty w numerycznej skali oceny najgorszego świądu u młodzieży (NRS), bezwzględna zmiana w skali SCORAD od wartości wyjściowej do tygodnia 16. oraz bezwzględna zmiana w skali CDLQI od wartości wyjściowej do tygodnia 16. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były, między innymi, odsetek uczestników ze wskaźnikami EASI-50 oraz EASI-90. Inne punkty końcowe obejmowały między innymi odsetek pacjentów z poprawą ≥ 6 punktów w skali CDLQI oraz POEM w tygodniu 16.

Odpowiedź kliniczna

Wyniki dotyczące skuteczności w tygodniu 16. u pacjentów nastoletnich przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności monoterapii tralokinumabem u pacjentów nastoletnich w tygodniu 16 (FAS)

ECZTRA 6			
	Placebo	Tralokinumab 150 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2W
Liczba pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali produkt leczniczy (FAS)	94	98	97
IGA 0 lub 1, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a,b}	4,3	21,4 [§]	17,5 [#]
EASI-50, % uczestników wykazujących odpowiedź ^a	13,8	45,9 ^e	51,5 ^e
EASI-75, % uczestników wykazujących odpowiedź ^a	6,4	28,6 [§]	27,8 [§]
SCORAD, średnia zmiana względem punktu początkowego liczona metodą LS (\pm SE) ^c	-9,7 (\pm 3,3)	-23,5 [§] (\pm 2,7)	-26,0 [§] (\pm 2,5)
Ocena świądu w skali NRS \geq 4-punktowa poprawa, % uczestników wykazujących odpowiedź ^{a,d}	3,3 (3/90)	23,2 [§] (22/95)	25,0 [§] (24/96)
CDLQI, średnia zmiana względem punktu początkowego liczona metodą LS (\pm SE) ^c	-3,8 (\pm 0,9)	-5,5 (\pm 0,7)	-6,2 [#] (\pm 0,7)

LS = metoda najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy, FAS: Full Analysis Set (Zbiór pełnej analizy) — obejmuje wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali dawkę produktu leczniczego. W razie konieczności lepszej kontroli objawów atopowego zapalenia skóry pacjenci mogli, za zgodą badacza, otrzymać leki doraźne.

- a) Pacjenci, którym podano leki doraźne od tygodnia 2. do tygodnia 16. lub dla których brakowało danych, zostali uznani za uczestników niewykazujących odpowiedzi.
 b) Uczestnika wykazującego odpowiedź zdefiniowano jako pacjenta z IGA 0 lub 1 (skóra „czysta” lub „prawie czysta” w skali IGA 0–4).
 c) Dane uzyskane od pacjentów po zastosowaniu leków doraźnych lub trwałym odstawieniu leczenia zostały uznane za brakujące. Oparta na placebo wielokrotna imputacja brakujących danych.
 d) Odsetek ten został obliczony z uwzględnieniem liczby uczestników z wartością wyjściową \geq 4.
 e) Nie dostosowano dla krotności.

*p<0,05, #p<0,01, §p<0,001

Większy odsetek pacjentów osiągnął wskaźnik EASI-90 w tygodniu 16. w grupie otrzymującej tralokinumab w dawce 150 mg (19,4%) oraz tralokinumab w dawce 300 mg (17,5%) w porównaniu z grupą placebo (4,3%).

Większe poprawy pod względem objawów zgłaszanych przez pacjentów oraz wpływu na jakość życia (np. sen) obserwowano w tygodniu 16. w grupach otrzymujących tralokinumab w dawce 150 mg oraz tralokinumab w dawce 300 mg w porównaniu z placebo, co zmierzono jako odsetek pacjentów z poprawą o \geq 6 punktów w skali POEM oraz odsetek pacjentów z poprawą o \geq 6 punktów w skali CDLQI.

Zgodnie z wynikami monoterapii u dorosłych dane dotyczące skuteczności u młodzieży wskazują, że korzyści kliniczne osiągnięte w tygodniu 16. utrzymywały się do tygodnia 52.

Spośród uczestników zrandomizowanych do grupy leczonej tralokinumabem, u których nie uzyskano IGA 0 lub 1 lub EASI-75 w tygodniu 16. lub którzy zastosowali lek doraźny w okresie początkowym i zostali przekierowani do grupy leczenia metodą otwartej próby z zastosowaniem tralokinumabu w dawce 300 mg co dwa tygodnie + opcjonalnie miejscowo kortykosteroidów, 33,3% uczestników badania uzyskało IGA 0 lub 1 w tygodniu 52., a 57,8% uczestników badania uzyskało EASI-75 w tygodniu 52. Za odpowiedź kliniczną odpowiadała w głównej mierze kontynuacja leczenia tralokinumabem, a nie opcjonalne stosowanie miejscowo kortykosteroidów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego tralokinumab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu atopowego zapalenia skóry (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym (S.C.) dawki tralokinumabu mediana czasu do uzyskania stężenia maksymalnego w surowicy (t_{max}) wynosiła 5–8 dni. Całkowita biodostępność tralokinumabu po podaniu podskórnym była szacowana na podstawie populacyjnej analizy PK na 76%. W badaniu fazy I (10 uczestników na grupę), biodostępność była szacowana na 62% w przypadku dawki 150 mg oraz 60% w przypadku dawki 300 mg.

Stężenia w stanie stacjonarnym uzyskano do tygodnia 16. po podaniu dawki początkowej wynoszącej 600 mg i kolejnych dawek wynoszących 300 mg podawanych co dwa tygodnie. We wszystkich badaniach klinicznych (ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3) średnie stężenie minimalne w stanie stacjonarnym \pm SD mieściło się w zakresie od $98,0 \pm 41,1$ $\mu\text{g/ml}$ do $101,4 \pm 42,7$ $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 300 mg podawanej co drugi tydzień.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla tralokinumabu wynoszącą około 4,2 l oszacowano na podstawie populacyjnej analizy PK.

Metabolizm

Nie przeprowadzono swoistych badań metabolizmu, ponieważ tralokinumab jest białkiem. Oczekuje się, że tralokinumab ulegnie rozkładowi na niewielkie peptydy i pojedyncze aminokwasy.

Eliminacja

Tralokinumab jest eliminowany w mechanizmie nienasycalnego szlaku proteolitycznego. Jego okres półtrwania wynosi 22 dni, co jest zgodne z przewidywaniami w przypadku ludzkich przeciwciał monoklonalnych IgG4 działających na rozpuszczalne cytokiny. W badaniach ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3 klirens oszacowano na podstawie populacyjnej analizy PK na 0,149 l/dobę. W badaniach fazy I z dawkowaniem dożylnym, klirens oszacowano na wynoszący od 0,179 do 0,211 l/dobę.

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja na tralokinumab rośnie proporcjonalnie do dawki tralokinumabu w zakresie dawek 150-600 mg.

Interakcje międzylekowe

Wpływ tralokinumabu na farmakokinetykę (PK) substratów CYP, kofeinę (CYP1A2), warfarynę (CYP2C9), metoprolol (CYP2D6), omeprazol (CYP2C19) i midazolam (CYP3A) oceniano u

pacjentów z atopowym zapaleniem skóry po podaniu powtarzanym. Nie zaobserwowano wpływu w przypadku kofeiny i warfaryny. W przypadku C_{max} omeprazolu, AUC metoprololu oraz AUC i C_{max} midazolamu zaobserwowano niewielkie zmiany liczbowe, które nie były istotne klinicznie (największa zmiana wystąpiła w przypadku C_{max} midazolamu i wynosiła 22%). Dlatego nie oczekuje się istotnego klinicznie wpływu tralokinumabu na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez enzymy CYP (patrz punkt 4.5).

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

W populacyjnej analizie PK nie stwierdzono, by płeć miała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na tralokinumab.

Wiek

W populacyjnej analizie PK nie stwierdzono, by wiek miał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową na tralokinumab. 109 uczestników powyżej 65. roku życia uwzględniono w analizie.

Rasa

W populacyjnej analizie PK nie stwierdzono, by rasa miała istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na tralokinumab.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przewiduje się, by tralokinumab, będący przeciwciałem monoklonalnym, ulegał w istotnej części eliminacji w wątrobie. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tralokinumabu. W populacyjnej analizie PK nie stwierdzono, by łagodne zaburzenia czynności wątroby wpływały na farmakokinetykę tralokinumabu. Dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dostępnych jest bardzo mało danych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przewiduje się, by tralokinumab, będący przeciwciałem monoklonalnym, ulegał w istotnej części eliminacji w nerkach. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę tralokinumabu. Populacyjna analiza PK nie wykazała, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na tralokinumab. Dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek dostępnych jest bardzo mało danych.

Wysoka masa ciała

Ekspozycja na tralokinumab (AUC) była niższa u uczestników o wyższej masie ciała (patrz punkt 4.2).

Tabela 8: Pole pod krzywą (AUC) według masy ciała

Masa ciała (kg)	75	100	120	140
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{doba}/\text{ml}$)	1 532	1 192	1 017	889
Wskaźnik AUC 75 kg	1	0,78	0,66	0,57

Obliczone AUC w stanie stacjonarnym dla przedziału dawkowania w odniesieniu do 300 mg Q2W w przypadku osoby o określonej masie ciała w oparciu o zależność między klirenssem a masą ciała.

Klirens = $0,149 \times (W/75)^{0,873}$. AUC = $F \times \text{klirens dawki}$, gdzie $F = 0,761$.

Dzieci i młodzież

Nie badano jeszcze farmakokinetyki tralokinumabu u dzieci i młodzieży poniżej 12. roku życia. W przypadku młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z atopowym zapaleniem skóry, średnie stężenie minimalne w stanie stacjonarnym \pm SD (w tygodniu 16.) wynosiło $112,8 \pm 39,2 \mu\text{g}/\text{ml}$ dla dawki 300 mg podawanej co drugi tydzień.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wskazują na szczególne ryzyko dla ludzi, jak wynika z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym (w tym farmakologicznych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa) oraz działania toksycznego na reprodukcję i rozwój.

Potencjał mutagenny tralokinumabu nie był jeszcze oceniany, jednak nie przewiduje się, by przeciwciała monoklonalne zmieniały DNA lub chromosomy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości dla tralokinumabu. Ocena dostępnych dowodów dotyczących hamowania IL-13 oraz danych toksykologicznych pochodzących z badań na zwierzętach z zastosowaniem tralokinumabu nie wskazuje na działanie rakotwórcze tralokinumabu.

W ekstensywnych badaniach prenatalnych i postnatalnych nad tralokinumabem u małp nie zidentyfikowano działań niepożądanych u matek ani ich potomstwa do 6. miesiąca po porodzie.

U dojrzałych płciowo małp leczonych tralokinumabem w dawce do 350 mg/zwierzę (samica) lub 600 mg/zwierzę (samiec) podawanej podskórnie (ekspozycja na podstawie pola pod krzywą (AUC) do 15-krotnie wyższa niż u ludzi otrzymujących dawkę 300 mg tralokinumabu co dwa tygodnie) nie stwierdzono wpływu tralokinumabu na parametry płodności, takie jak narządy płciowe, cykl menstruacyjny czy wyniki analizy nasienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny (E262)

Kwas octowy (E260)

Sodu chlorek

Polisorbat 80 (E433)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

W razie konieczności ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25 °C przez maksymalnie 14 dni w okresie obowiązywania terminu ważności bez ponownego chłodzenia w tym czasie. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Jeśli tekturowe opakowanie musi zostać na stałe wyjęte z lodówki, datę wyjęcia z lodówki można zapisać na tekturowym opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Adtralza należy zużyć w ciągu 14 dni lub wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór o objętości 1 ml w ampułko-strzykawce z przezroczystego szkła (typu 1) pokrytego silikonem z zamontowaną igłą ze stali nierdzewnej o cienkich ściankach w rozmiarze 27 G, 1/2 cala, tłokiem z elastomeru, korkiem z wydłużonym kołnierzem i osłoną igły.

Wielkości opakowań:

- 2 ampułko-strzykawki
- Opakowanie zbiorcze zawierające 4 (2 opakowania po 2 sztuki) ampułko-strzykawki
- Opakowanie zbiorcze zawierające 12 (6 opakowań po 2 sztuki) ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór powinien być przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Jeśli roztwór jest mętny, odbarwiony lub zawiera widoczne cząstki stałe, nie należy go używać. Nie używać, jeśli ampułko-strzykawka jest uszkodzona lub upadła na twardą powierzchnię.

Po wyjęciu ampułko-strzykawk z lodówki i przed podaniem produktu leczniczego Adtralza należy odczekać 30 minut, aż roztwór osiągnie temperaturę pokojową.

Produkt leczniczy Adtralza zawiera jałowy roztwór do wstrzykiwań. Niezużyty produkt należy wyrzucić razem z ampułko-strzykawką.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1554/001
EU/1/21/1554/002
EU/1/21/1554/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 czerwca 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ 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 BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, MD 21703
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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 TEKSTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adtralza 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
tralokinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

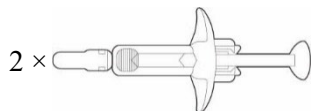
Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny (E262), kwas octowy (E260), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań



2 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Nie wstrząsać.

Otworzyć tutaj

Do wydrukowania na wewnętrznej stronie wieczka opakowania:

Zapoznać się z całą instrukcją użycia
przed wstrzyknięciem leku Adtralza



Odczekać 30 minut
Przed wstrzyknięciem leku
należy odczekać 30 minut, aby
ampułko-strzykawki mogły
ogrzać się do temperatury
pokojowej.



**Następnie użyć obu ampułko-
strzykawek**
Aby uzyskać dawkę 300 mg, potrzebne są
dwie ampułko-strzykawki po 150 mg.
Należy wstrzyknąć zawartość pierwszej,
a następnie drugiej ampułko-strzykawki.

**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

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**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 (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1554/001 2 ampułko-strzykawki

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Adtralza 150 mg

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
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE NA OPAKOWANIE ZBIORCZE (Z BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adtralza 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
tralokinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

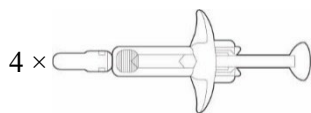
Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

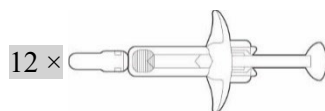
Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny (E262), kwas octowy (E260), sodu chlorek, polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań



Opakowanie zbiorcze: 4 (2 opakowania po 2) ampułko-strzykawki



Opakowanie zbiorcze: 12 (6 opakowań po 2) ampułko-strzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Nie wstrząsać.

Otworzyć tutaj

Wyłącznie na opakowaniach zbiorczych zawierających 4 (2 opakowania po 2) ampułko-strzykawki.

**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

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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 (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1554/002 Opakowanie zbiorcze zawierające 4 (2 × 2) ampułko-strzykawki
EU/1/21/1554/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 12 (6 × 2) ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Adtralza 150 mg

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
POŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adtralza 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
tralokinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

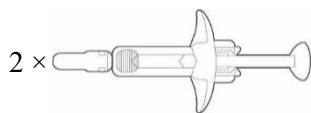
Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu (150 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny (E262), kwas octowy (E260), sodu chlorek,
polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań



2 ampułko-strzykawki

Część opakowania zbiorczego; nie można sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

Wyłącznie do jednorazowego użycia

Nie wstrząsać.

Otworzyć tutaj

Do wydrukowania na wewnętrznej stronie wieczka opakowania:

Zapoznać się z całą instrukcją użycia
przed wstrzyknięciem leku Adtralza



Odczekać 30 minut
Przed wstrzyknięciem leku
należy odczekać 30 minut, aby
ampułko-strzykawki mogły
ogrzać się do temperatury
pokojowej.



**Następnie użyć obu ampułko-
strzykawek**
Aby uzyskać dawkę 300 mg, potrzebne są
dwie ampułko-strzykawki po 150 mg.
Należy wstrzyknąć zawartość pierwszej,
a następnie drugiej ampułko-strzykawki.

**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

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**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 (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1554/002 Opakowanie zbiorcze zawierające 4 (2 × 2) ampulko-strzykawki
EU/1/21/1554/003 Opakowanie zbiorcze zawierające 12 (6 × 2) ampulko-strzykawk

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Adtralza 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Adtralza 150 mg, płyn do wstrzykiwań
tralokinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Adtralza 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce tralokinumab

▼ 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 wystąpią jakiegokolwiek 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 Adtralza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Adtralza
3. Jak stosować lek Adtralza
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Adtralza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Lek Adtralza zawiera substancję czynną zwaną tralokinumabem.

Tralokinumab to przeciwciało monoklonalne (rodzaj białka), które blokuje działanie białka zwanego IL-13. IL-13 odgrywa istotną rolę w wywoływaniu objawów atopowego zapalenia skóry.

Lek Adtralza jest stosowany w leczeniu dorosłych oraz nastoletnich pacjentów w wieku 12 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry, zwanym również egzemą atopową, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Lek Adtralza można stosować razem z nakładanymi na skórę lekami na egzemę lub samodzielnie.

Stosowanie leku Adtralza w leczeniu atopowego zapalenia skóry może poprawić egzemę oraz ograniczyć związane z nią swędzenie i ból.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Adtralza

Kiedy nie stosować leku Adtralza:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tralokinumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli pacjent uważa, że może mieć uczulenie, lub nie ma co do tego pewności, przed rozpoczęciem stosowania leku Adtralza powinien poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Adtralza należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Reakcje alergiczne

Bardzo rzadko leki mogą wywoływać reakcje alergiczne (nadwrażliwości) i ciężkie reakcje alergiczne zwane anafilaksją. Podczas stosowania leku Adtralza należy zwracać uwagę na objawy tych reakcji (takie jak problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, jamy ustnej i języka, omdlenie, uczucie oszołomienia, zawroty głowy (z powodu niskiego ciśnienia krwi), pokrzywka, świąd i wysypka na skórze).

Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy reakcji alergicznej, powinien przerwać stosowanie leku Adtralza i poinformować o tym lekarza lub niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej. Takie objawy wymieniono na początku punktu 4.

Zakażenie pasożytnicze w jelicie

Lek Adtralza może zmniejszyć odporność pacjenta na zakażenia wywoływane przez pasożyty. Jakiegokolwiek zakażenie pasożytnicze należy wyleczyć przed rozpoczęciem stosowania leku Adtralza. Jeśli u pacjenta występuje biegunka, wzdęcia, problemy z żołądkiem, stolce tłuszczowe i odwodnienie, co może być objawem zakażenia pasożytniczego, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Jeśli pacjent mieszka w regionie, w którym takie zakażenia są powszechne, lub podróżuje do takiego regionu, powinien porozmawiać z lekarzem.

Problemy z oczami

Jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek nowe problemy z oczami lub istniejące problemy się nasilają, w tym ból oka lub zmiany dotyczące widzenia, należy omówić to z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować tego leku u dzieci poniżej 12 lat, ponieważ bezpieczeństwo i korzyści ze stosowania leku Adtralza w tej grupie nie są jeszcze znane.

Lek Adtralza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce:

- o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować;
- o otrzymanym ostatnio lub planowanym szczepieniu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

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. Wpływ leku Adtralza na kobiety w ciąży nie jest znany; dlatego najlepiej unikać jego stosowania w ciąży, chyba że lekarz zaleci jego stosowanie.

W stosownych przypadkach pacjentka i lekarz powinni zdecydować, czy pacjentka będzie karmić piersią, czy stosować lek Adtralza. Nie należy jednocześnie przyjmować leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek Adtralza ograniczał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Adtralza zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 150 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Adtralza

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

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu.

W jakiej dawce i przez jaki czas podaje się lek Adtralza

Zalecana dawka u dorosłych i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry:

- Lekarz zdecyduje o tym, jakiej dawki leku Adtralza potrzebuje pacjent i jak długo będzie ją stosować.
- Pierwsza zalecana dawka to 600 mg (cztery wstrzyknięcia po 150 mg), a następnie dawka 300 mg (dwa wstrzyknięcia po 150 mg) podawana co 2 tygodnie. Na podstawie tego, jak dobrze lek działa, lekarz może stwierdzić, że można podawać dawkę co 4 tygodnie.

Lek Adtralza jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym. Pacjent i lekarz lub pielęgniarka mogą zdecydować, czy pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcie leku Adtralza.

Wstrzyknięcie leku Adtralza należy wykonywać samodzielnie wyłącznie po przeszkoleniu przez lekarza lub pielęgniarkę. Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie leku Adtralza może również wykonywać opiekun.

Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Adtralza należy zapoznać się z „Instrukcją użycia”.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Adtralza

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku lub zbyt wczesnego podania dawki należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Adtralza

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia dawki w odpowiednim momencie, lek Adtralza należy wstrzyknąć najszybciej, jak to możliwe. Następnie kolejną dawkę należy wstrzyknąć zgodnie z harmonogramem.

Przerwanie stosowania leku Adtralza

Nie należy przerywać stosowania leku Adtralza bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem.

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. Lek Adtralza może wywoływać ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne (nadwrażliwości), takie jak anafilaksja; objawami mogą być między innymi:

- problemy z oddychaniem,
- obrzęk twarzy, jamy ustnej i języka,
- omdlenie, uczucie oszołomienia, zawroty głowy (niskie ciśnienie krwi),
- pokrzywka,
- swędzenie,
- wysypka na skórze.

Pacjent powinien przerwać stosowanie leku Adtralza i niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub o pomoc medyczną w razie zauważenia jakichkolwiek objawów reakcji alergicznej.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- zakażenia górnych dróg oddechowych (tj. przeziębienie i ból gardła)

Często (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- zaczerwienienie i świąd oka
- zakażenie oka
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia (tj. zaczerwienienie, obrzęk)

Niezbyt często (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100)

- zapalenie oka, które może powodować ból oka lub pogorszenie widzenia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek 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 Adtralza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

W razie potrzeby lek Adtralza można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25 °C w oryginalnym opakowaniu przez maksymalnie 14 dni. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Lek Adtralza należy wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 14 dni przechowywania w temperaturze pokojowej.

Jeśli pacjent musi wyjąć pudełko z lodówki na stałe, powinien zapisać datę jego wyjęcia na opakowaniu i użyć lek Adtralza w ciągu 14 dni. W tym okresie leku Adtralza nie wolno ponownie umieszczać w lodówce.

Jeśli pacjent zauważy, że lek jest mętny, ma zmieniony kolor lub znajdują się w nim cząstki stałe, nie powinien go stosować.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Adtralza

- Substancją czynną leku jest tralokinumab.
- Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: sodu octan trójwodny (E262), kwas octowy (E260), sodu chlorek, polisorbit 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Adtralza i co zawiera opakowanie

Lek Adtralza to przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego roztwór dostarczany w szklanej ampułko-strzykawce z osłoną igły.

Lek Adtralza jest dostępny w opakowaniach jednostkowych zawierających 2 ampułko-strzykawkę lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 4 (2 opakowania po 2) lub 12 (6 opakowań po 2) ampułko-strzykawkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

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

Lietuva

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

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

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Eesti

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

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 68 34322

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

España

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

Polska

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

United Kingdom (Northern Ireland)

LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Data ostatniej aktualizacji ulotki

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

Instrukcja użycia z informacjami dotyczącymi sposobu wstrzykiwania leku Adtralza jest przedstawiona na kolejnej stronie tej ulotki.

Instrukcja użycia
Adtralza
tralokinumab
Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach

Należy zapoznać się z tą instrukcją przed rozpoczęciem używania ampułko-strzykawk z lekiem Adtralza oraz za każdym razem, gdy pacjent rozpocznie nowe opakowanie leku. Mogą się pojawić nowe informacje. Należy również porozmawiać z pracownikiem opieki zdrowotnej na temat stanu zdrowia lub na temat leczenia pacjenta.

Należy zachować tę instrukcję użycia, aby w razie potrzeby można ją było przeczytać ponownie.

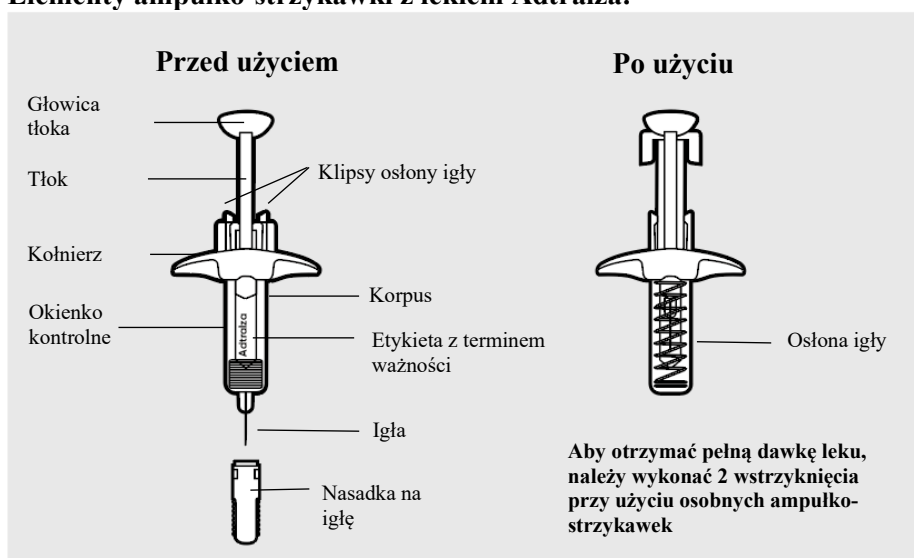
Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mg tralokinumabu.
Ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

WAŻNE INFORMACJE

Informacje ważne przed wstrzyknięciem leku Adtralza

- Przed pierwszym wstrzyknięciem leku Adtralza pracownik opieki zdrowotnej pokaże pacjentowi, jak przygotować lek Adtralza i wykonać wstrzyknięcie przy użyciu ampułko-strzykawki.
- **Nie należy** wykonywać wstrzyknięć leku Adtralza przed pokazaniem prawidłowego sposobu wstrzykiwania leku Adtralza przez takiego pracownika.
- W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących prawidłowego sposobu wstrzykiwania leku Adtralza należy zwrócić się do pracownika opieki zdrowotnej.
- **Aby otrzymać pełną dawkę leku, należy wykonać 2 wstrzyknięcia leku Adtralza (1 seria wstrzyknięć).** Zaleca się stosowanie różnych miejsc wstrzyknięcia przy każdej nowej serii wstrzyknięć.
- Ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza są wyposażone w osłonę igły, która automatycznie zasłoni igłę po wstrzyknięciu.
- **Nie należy** zdejmować nasadki na igłę wcześniej niż tuż przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- **Nie należy** przekazywać innym osobom ani używać ponownie ampułko-strzykawk z lekiem Adtralza.

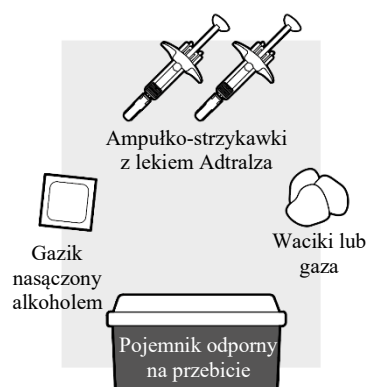
Elementy ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza:



Jak przechowywać lek Adtralza

- Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C.
- Ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza przechowywać w oryginalnym opakowaniu i chronić je przed światłem do momentu, w którym pacjent będzie gotowy do ich użycia.
- **Nie** zamrażać ampułko-strzykawek z lekiem Adtralza. **Nie** używać zamrożonych ampułko-strzykawek.
- Lek Adtralza można przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej do 25 °C przez maksymalnie 14 dni. W razie wyjęcia z lodówki na stałe, należy zapisać datę wyjęcia na opakowaniu i zużyć lek Adtralza w ciągu 14 dni. Należy wyrzucić ampułko-strzykawki znajdujące się poza lodówką dłużej niż 14 dni.

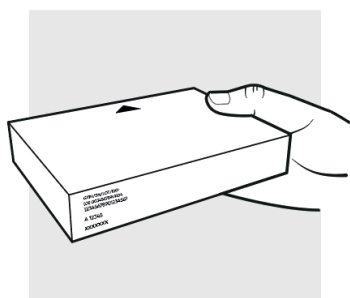
Krok 1: Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Adtralza



1a: Przygotować materiały konieczne do wykonania wstrzyknięcia

Do podania każdej dawki leku Adtralza konieczne będą:

- czysta, płaska, dobrze oświetlona powierzchnia robocza, na przykład stół;
- opakowanie leku Adtralza z 2 ampułko-strzykawkami z lekiem
- gazik nasączony alkoholem (nie jest dołączony do opakowania);
- czyste gaziki lub waciki (nie są dołączone do opakowania);
- odporny na przebicie pojemnik na ostre odpady (nie jest dołączony do opakowania).



1b: Wyjąć z lodówki opakowanie z ampułko-strzykawkami z lekiem Adtralza

- **Sprawdzić termin ważności (EXP) na opakowaniu. Nie** używać, jeśli termin ważności podany na opakowaniu upłynął.
- Sprawdzić, czy element zabezpieczający na opakowaniu leku Adtralza jest nienaruszony. **Nie** używać ampułko-strzykawek z lekiem Adtralza, jeśli element zabezpieczający na opakowaniu jest uszkodzony.

Nie używać ampułko-strzykawek z lekiem Adtralza, jeżeli ampułko-strzykawki były przechowywane w temperaturze pokojowej przez ponad 14 dni.

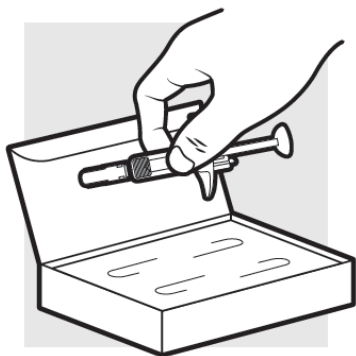


Czas oczekiwania

1c: Odczekać, aż ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza osiągną temperaturę pokojową

Położyć opakowanie leku Adtralza na płaskiej powierzchni i odczekać 30 minut przed wstrzyknięciem leku Adtralza, by ampułko-strzykawki osiągną temperaturę pokojową (20–25 °C). Pomoże to uczynić wstrzyknięcie leku Adtralza bardziej komfortowym.

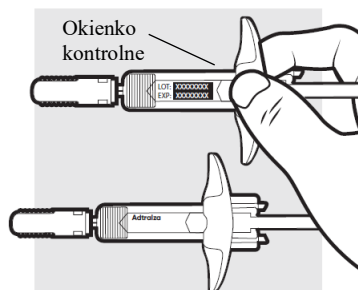
- Nie ogrzewać ampułko-strzykawek w żaden sposób.
- Nie wstrząsać ampułko-strzykawkami.
- Nie zdejmować nasadki na igłę z ampułko-strzykawek do momentu dotarcia do Kroku 3 i gotowości do wykonania wstrzyknięcia.
- Nie umieszczać ampułko-strzykawek ponownie w lodówce po osiągnięciu przez nie temperatury pokojowej.



1d: Wyjąć ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza z opakowania

Wyjąć po kolei 2 ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza z opakowania, chwytając za korpus (a nie za tłok) ampułko-strzykawk.

- Nie dotykać klipsów osłony igły, by nie dopuścić do zbyt wczesnej aktywacji osłony igły.
- Nie zdejmować nasadki na igłę z ampułko-strzykawek do momentu dotarcia do Kroku 3 i gotowości do wykonania wstrzyknięcia.



1e: Sprawdzić 2 ampułko-strzykawki z lekiem Adtralza

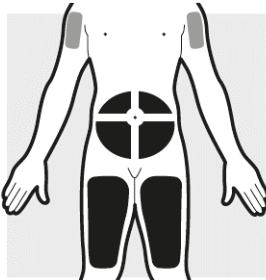
- Sprawdzić, czy na etykietach znajduje się prawidłowa nazwa leku, Adtralza.
- Sprawdzić termin ważności na ampułko-strzykawkach.
- Sprawdzić przez okienka kontrolne, jak wygląda lek. Lek powinien być przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny do jasnożółtego.

- Nie używać ampułko-strzykawkę z lekiem Adtralza, jeśli:
 - termin ważności na ampułko-strzykawkach upłynął;
 - lek jest mętny, ma zmieniony kolor lub znajdują się w nim cząstki stałe;
 - ampułko-strzykawki wyglądają na uszkodzone lub zostały upuszczone.

Jeżeli nie można użyć ampułko-strzykawkę, należy je wyrzucić do pojemnika odpornego na przebicie i użyć nowych.

- Pacjent może zauważyć małe pęcherzyki powietrza w płynie. To normalne. Nie trzeba nic w związku z tym robić.

Krok 2: Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia



- Wstrzyknięcie wykonywane wyłącznie przez opiekuna
- Wstrzyknięcie samodzielne lub wykonywane przez opiekuna

2a: Wybrać miejsce wstrzyknięć

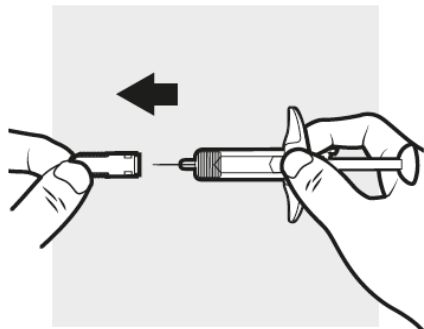
- Wstrzyknięcie można wykonać w:
 - brzuch,
 - uda,
 - ramię. Wstrzyknięcia w ramię musi wykonać opiekun.
- **Nie** wstrzykiwać leku w miejsca, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, łuszcząca się, pokryta bliznami, uszkodzona, stwardniała lub dotknięta egzemą.
- **Nie** wstrzykiwać leku w odległości 5 cm od pępka.



2b: Umyć ręce i przygotować skórę

- Umyć ręce wodą z mydłem.
- Oczyszczyć miejsce dwóch wstrzyknięć, przecierając je okrężnymi ruchami gazikiem nasączonym alkoholem.
 - Odczekać do całkowitego wyschnięcia.
 - **Nie** dmuchać na oczyszczone miejsce ani go nie dotykać przed wykonaniem wstrzyknięcia.

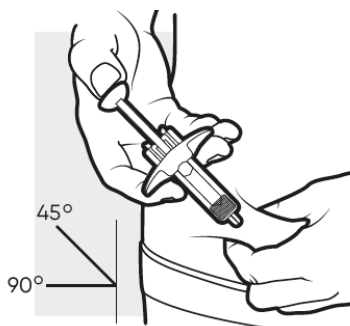
Krok 3: Wykonanie wstrzyknięcia leku Adtralza



3a: Zdjąć nasadkę na igłę z leku Adtralza

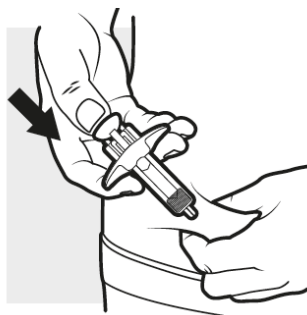
Jedną ręką przytrzymać korpus ampułko-strzykawkę z lekiem Adtralza, drugą ręką pociągnąć zdecydowanym ruchem za nasadkę na igłę, zdjąć ją i wrzucić do pojemnika odpornego na przebicie.

- **Nie zakładać ponownie nasadki na ampułko-strzykawkę z lekiem Adtralza.**
- **Nie trzymać tłoka ani jego głowicy podczas zdejmowania nasadki na igłę.**
- Na końcu igły pacjent może zauważyć kroplę płynu. To normalne.
- **Nie dotykać igły ani nie dotykać nią żadnej powierzchni.**



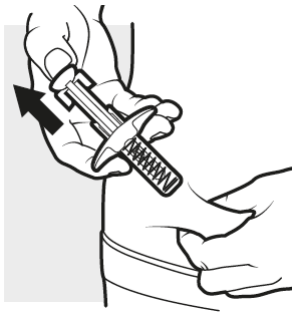
3b: Wprowadzić igłę

Jedną ręką delikatnie ścisnąć i przytrzymać fałd skóry w oczyszczonym miejscu wstrzyknięcia. Drugą ręką wprowadzić całą igłę w skórę pod kątem 45–90 stopni.



3c: Wstrzyknąć lek

Kciukiem mocno nacisnąć głowicę tłoka do samego końca. Gdy nie można popchnąć głowicy tłoka dalej, oznacza to, że cały lek został wstrzyknięty.



3d: Zwolnić i usunąć

Zdjąć kciuk z głowicy tłoka. Igła automatycznie powróci do korpusu ampułko-strzykawki i się zablokuje.

- Przyłożyć do miejsca wstrzyknięcia suchy wacik lub gazik i przytrzymać kilka sekund. Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia. W razie potrzeby przykryć miejsce wstrzyknięcia niewielkim opatrunkiem.

W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi lub płynu. To normalne. Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę po leku Adtralza do pojemnika odpornego na przebicie. **Patrz Krok 5 „Usuwanie leku Adtralza”.**

Krok 4: Wstrzykiwanie zawartości drugiej ampułko-strzykawki



Aby otrzymać pełną przepisaną dawkę leku, należy wykonać drugie wstrzyknięcie. Wziąć nową ampułko-strzykawkę z lekiem Adtralza i powtórzyć Kroki 3. i 5.

Uwaga

Drugie wstrzyknięcie należy wykonać w tym samym obszarze na ciele, ale w miejsce znajdujące się co najmniej 3 cm od pierwszego.

Krok 5: Usuwanie leku Adtralza



- Umieścić zużyte ampułko-strzykawki po leku Adtralza w pojemniku odpornym na przebicie bezpośrednio po użyciu.
 - **Nie** wrzucać ampułko-strzykawek po leku Adtralza do domowego kosza na odpady.
- Jeśli pacjent nie ma pojemnika odpornego na przebicie, może użyć domowego pojemnika, który:

- jest wykonany z wytrzymałego tworzywa sztucznego;
 - można zamknąć szczelnie przylegającą, odporną na przebicie pokrywą uniemożliwiającą wydostanie się ostrych odpadów na zewnątrz;
 - znajduje się w pozycji pionowej i jest stabilny podczas użycia;
 - nie przecieka; oraz
 - jest odpowiednio oznaczony ostrzeżeniem przed znajdującymi się w pojemniku odpadami niebezpiecznymi.
- Gdy pojemnik odporny na przebicie będzie prawie pełny, należy postępować zgodnie z zasadami danej społeczności w celu prawidłowej utylizacji takiego pojemnika.
 - **Nie** poddawać recyklingowi zużytego pojemnika odpornego na przebicie.