

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adtralza 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg tralokinumabia (tralokinumab) 1 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

Tralokinumabi tuotetaan hiiren myeloomasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (inj.)

Kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 5,5 ja osmolariteetti noin 280 mOsm/l

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Adtralza on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joille voidaan antaa systeemistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa atooppisen ihottuman diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Tralokinumabin suositeltu annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille on aluksi 600 mg (neljä 150 mg:n injeksiota), minkä jälkeen annetaan 300 mg (kaksi 150 mg:n injeksiota) joka toinen viikko injektiona ihon alle.

Lääkkeen määrääjän harkinnan mukaan annokset voidaan antaa neljän viikon välein, jos potilaan ihottuma on hävinnyt täysin tai lähes täysin 16 viikon hoidon jälkeen. Todennäköisyys, että ihottuma on hävinnyt täysin tai lähes täysin, voi olla pienempi, jos lääkettä annetaan neljän viikon välein (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettamista on harkittava, jos potilaalla ei todeta hoitovastetta 16 viikon hoidon jälkeen. Joidenkin aluksi osittaisen hoitovasteen saaneiden potilaiden tila saattaa parantua, kun hoitoa jatketaan joka toinen viikko yli 16 viikon ajan.

Tralokinumabia voidaan käyttää paikallisten kortikosteroidien kanssa tai ilman niitä. Paikallisten kortikosteroidien käyttö tarpeen mukaan voi parantaa tralokinumabin kokonaistehoa (ks. kohta 5.1). Paikallishoitoon tarkoitettuja kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää, mutta niiden käyttö tulisi rajata ainoastaan ongelma-alueille, kuten kasvoille, kaulalle, taive- ja genitaalialueille.

Annoksen unohtuminen

Unohtunut annos on annettava mahdollisimman pian. Tämän jälkeen seuraava annos annetaan tavanomaiseen aikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttamista ei suositella iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2). Yli 75-vuotiaista potilaista on saatavilla vain vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla hyvin vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Keskipaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla hyvin vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

Suuri kehon paino

Annostelun harventaminen neljän viikon välein tapahtuvaksi ei välttämättä ole asianmukaista potilaille, joiden kehon paino on suuri (> 100 kg) ja joiden ihottuma on hävinnyt täysin tai lähes täysin 16 viikon hoidon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Tralokinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ihon alle.

Esitötettyä ruiskua ei saa ravistaa. Kun esitötetyt ruiskut on otettu jääkaapista, niiden on annettava lämmetä huoneenlämpötilaan 30 minuutin ajan ennen injektioita antamista.

Tralokinumabi annetaan injektiona ihon alle reiden tai vatsan alueelle, mutta ei kuitenkaan alle 5 cm:n etäisyydelle navasta. Jos toinen henkilö antaa injektioita, se voidaan antaa myös olkavarteeseen.

Aloitussuositus 600 mg annetaan neljänä peräkkäisenä 150 mg:n tralokinumabi-injektiona eri pistoskohtiin samalle alueelle.

Pistoskohdan vaihtamista suositellaan jokaisen annoksen yhteydessä. Tralokinumabia ei saa pistää aristaan tai vaurioituneeseen ihoon eikä ihoalueelle, jossa on mustelmia tai arpia.

Potilas voi pistää tralokinumabi-injektioita itse tai potilasta hoitava henkilö voi antaa tralokinumabin, jos terveydenhuollon ammattilainen katsoo sen asianmukaiseksi. Tätä ennen potilaalle ja/tai häntä hoitavalle henkilölle on annettava perusteellinen opastus tralokinumabin antamisesta.

Pakkausselosteen lopussa on annettu yksityiskohtaiset käyttöohjeet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Jos potilaalla ilmenee (välitön tai viivästynyt) systeeminen yliherkkyysreaktio, tralokinumabin anto on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Sidekalvotulehdus

Jos tralokinumabihoitoa saaneelle potilaalle kehittyy sidekalvotulehdus, joka ei parane tavanomaisella hoidolla, hänelle on tehtävä silmätutkimus (ks. kohta 4.8).

Matoinfektio

Potilaat, joilla oli tiedossa olevia matoinfektioita, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Tralokinumabi estää IL-13-signaalivälitystä, eikä tiedetä, vaikuttaako se matoinfektioille kehittyvään immuunivasteeseen.

Potilaan matoinfektio on hoidettava ennen tralokinumabihoitoa aloittamista. Jos potilas saa infektion tralokinumabihoitoa aikana eikä matolääkkeillä saavuteta hoitovastetta, tralokinumabihoito on keskeytettävä, kunnes infektio on parantunut.

Rokotukset

Eläviä rokotteita ja eläviä heikennettyjä rokotteita ei pidä antaa samanaikaisesti tralokinumabin kanssa, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu. Immuunivasteita ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältäville tetanus- ja meningokokkirokotteille on arvioitu (ks. kohta 4.5). Suositellaan, että potilaille annetaan kaikki ajantasaiset elävät ja elävät heikennetyt rokotteet voimassaolevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tralokinumabihoitoa aloittamista.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 150 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tralokinumabin ja elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

Immuunivasteita ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältäville rokotteille arvioitiin tutkimuksessa, jossa atooppista ihottumaa sairastavat aikuiset potilaat saivat ihonalaisena injektiona aloitusannoksen 600 mg (neljä 150 mg:n injektiota) ja sen jälkeen 300 mg joka toinen viikko. 12 viikon tralokinumabihoitoa jälkeen potilaille annettiin yhdistelmärokote tetanusta, kurkkumätää ja hinkuyskää (soluton rokote) vastaan sekä meningokokkirokote, ja immuunivasteet arvioitiin 4 viikon kuluttua. Vasta-ainevasteet sekä tetanus- että meningokokkirokotteelle olivat samankaltaiset tralokinumabia ja lumelääkettä saaneilla potilailla. Tutkimuksessa ei todettu haitallisia yhteisvaikutuksia kummankaan ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen ja tralokinumabin välillä. Näin ollen tralokinumabia saaville potilaille voidaan samanaikaisesti antaa inaktivoituja tai ei-eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita.

Tietoa elävistä ja elävistä heikennetyistä rokotteista, ks. kohta 4.4.

Yhteisvaikutukset sytokromi P450:n kanssa

Tralokinumabin ei odoteta metaboloituvan maksaentsyymien vaikutuksesta tai eliminoituvan munuaisten kautta. Tralokinumabilla ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia lääkaineita metaboloivien entsyymien estäjien, indusorien tai substraattien kanssa, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja tralokinumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi tralokinumabin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tralokinumabi ihmisen rintamaitoon tai imeytyykö se nieltynä systeemisesti. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tralokinumabihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia urosten tai naaraiden sukupuolielimiin tai siittiöiden määrään, liikkuvuuteen tai morfologiaan (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tralokinumabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Aikuiset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ylähengitystieinfektiot (23,4 %, raportoitiin pääasiassa flunssana), pistoskohdan reaktiot (7,2 %), sidekalvotulehdus (5,4 %) ja allerginen sidekalvotulehdus (2,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastaneilla potilailla tehdyissä viidessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ECZTRA 1, ECZTRA 2 ja ECZTRA 3, vaihtelevalla annoksella tehty tutkimus ja rokotevastetutkimus) 1 991 tutkittavaa sai tralokinumabi-injektioita ihon alle ja joko käytti tai ei käyttänyt samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja. Yhteensä 807 potilasta sai tralokinumabihoitoa vähintään yhden vuoden ajan.

Taulukossa 1 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet perustuvat enintään 16 viikkoa kestäneeseen hoidon aloitusvaiheeseen viidessä atooppista ihottumaa sairastaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa.

Taulukko 1: Luettelo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen Yleinen	Ylähengitystieinfektiot Sidekalvotulehdus
Veri ja imukudos	Yleinen	Eosinofilia
Silmät	Yleinen Melko harvinainen	Allerginen sidekalvotulehdus Keratiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Pistoskohdan reaktiot

Tralokinumabin pitkäaikaisturvallisuutta arvioitiin enintään 52 viikon ajan kahdessa monoterapiatutkimuksessa ja enintään 32 viikon ajan yhdessä yhdistelmähoitotutkimuksessa, jossa käytettiin myös paikallisia kortikosteroideja. Tralokinumabin 52 viikon ja 32 viikon turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin viikolla 16 todettu turvallisuusprofiili.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Sidekalvotulehdus ja siihen liittyvät tapahtumat

Sidekalvotulehdusta ilmeni useammin tralokinumabia saaneilla atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla (5,4 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (1,9 %) viiden tutkimuksen enintään 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa. Sidekalvotulehdusta raportoitiin useammin vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla kuin keskivaikeaa atooppista ihottumaa sairastavilla tutkittavilla sekä tralokinumabiryhmässä (6,0 % vs. 3,3 %; hoidon aloitusvaihe) että lumeryhmässä (2,2 % vs. 0,8 %; hoidon aloitusvaihe). Useimmilla potilailla sidekalvotulehdus parani tai alkoi parantua hoitovaiheen aikana.

Keratiittia ilmoitettiin 0,5 %:lla tralokinumabia saaneista tutkittavista hoidon aloitusvaiheen aikana. Näistä tutkittavista puolella haittavaikutus luokiteltiin keratokonjunktiviitiksi. Kaikki tapaukset olivat lieviä tai keskivaikeita, eikä yksikään ollut vakava tai johtanut hoidon lopettamiseen.

Eosinofilia

Eosinofiliaa raportoitiin haittavaikutuksena 1,3 %:lla tralokinumabihoitoa saaneista potilaista ja 0,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista viiden tutkimuksen enintään 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa. Tralokinumabia saaneilla potilailla eosinofiiliarvo suureni aluksi keskimäärin enemmän lähtötilanteeseen verrattuna kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Eosinofilia ($\geq 5\ 000$ solua/mikrolitra) todettiin 1,2 %:lla tralokinumabihoitoa saaneista potilaista ja 0,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista hoidon aloitusvaiheessa. Tralokinumabia saaneilla potilailla eosinofiiliarvon nousu oli kuitenkin ohimenevää, ja keskimääräinen eosinofiiliarvo palasi lähtöarvoihin hoidon jatkuessa. Eosinofilian saaneiden tutkittavien turvallisuusprofiili oli verrattavissa kaikkien tutkittavien turvallisuusprofiiliin.

Herpeettinen ekseema

Herpeettistä ekseemaa raportoitiin 0,3 %:lla tralokinumabihoitoa saaneista tutkittavista ja 1,5 %:lla lumeryhmän tutkittavista viiden atooppista ihottumaa koskeneen tutkimuksen enintään 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa. Näiden viiden tutkimuksen kaikissa hoitovaiheissa yksikään tralokinumabiryhmässä raportoiduista herpeettisen ekseeman tapauksista ei ollut vakava tai vaikea, ja vain yhdellä tutkittavalla todettu yksi tapahtuma johti hoidon pysyvään lopettamiseen.

Immunogeenisuus

Kaikkien terapeuttisten proteiinien tavoin myös tralokinumabiin liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Lääkevasta-ainevasteilla ei havaittu olevan mitään vaikutusta tralokinumabialtistukseen tai tralokinumabin turvallisuuteen tai tehoon.

ECZTRA 1-, ECZTRA 2- ja ECZTRA 3 -tutkimuksissa sekä rokotevastetutkimuksessa lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus viikolle 16 asti oli tralokinumabihoitoa saaneilla potilailla 1,4 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,3 %. Neutraloivia vasta-aineita havaittiin 0,1 %:lla tralokinumabihoitoa saaneista ja 0,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kaikissa tutkimusvaiheissa lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus tralokinumabia saaneilla tutkittavilla oli 4,6 %. Heistä 0,9 %:llä oli pitkäkestoisia lääkevasta-aineita ja 1,0 %:lla neutraloivia vasta-aineita.

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktioita (mukaan lukien kipu ja punoitus) esiintyi enemmän tralokinumabia saaneilla potilailla (7,2 %) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (3,0 %) viiden tutkimuksen enintään 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa. Viiden atooppista ihottumaa koskeneen tutkimuksen kaikissa hoitovaiheissa suurin osa (99 %) pistoskohdan reaktioista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja hyvin harvat potilaat (< 1 %) lopettivat tralokinumabihoiton. Useimmat raportoidut pistoskohdan reaktiot olivat lyhytkestoisia, ja noin 76 % tapahtumista korjaantui 1–5 vuorokaudessa.

Nuoret

Tralokinumabin turvallisuutta arvioitiin tutkimuksessa 289 potilaalla, jotka olivat iältään 12–17 vuotta ja joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma (ECZTRA 6). Potilaita seurattiin hoidon aloitusvaiheessa 16 viikkoa ja pitkäaikaishoidossa 52 viikkoa, ja tutkimuksessa havaittiin, että tralokinumabin turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla tehtyjen tutkimusten perusteella luotu turvallisuusprofiili.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Nuorilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa sidekalvotulehdusta esiintyi 1,0 %:lla tralokinumabihoitoa saaneista atooppista ihottumaa sairastavista potilaista eikä ollenkaan lumelääkettä saaneilla potilailla 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa. Allergista sidekalvotulehdusta ilmeni yhtä yleisesti sekä tralokinumabia saaneilla atooppista ihottumaa sairastavilla nuorilla potilailla (2,1 %) että lumelääkettä saaneilla potilailla (2,1 %) tutkimuksen 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tralokinumabin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Kliinisissä tralokinumabitutkimuksissa enintään 30 mg/kg kerta-annos laskimoon ja useat ihon alle annetut 600 mg:n annokset kahden viikon välein 12 viikon ajan olivat hyvin siedettyjä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja, ATC-koodi: D11AH07.

Vaikutusmekanismi

Tralokinumabi on täysin ihmisperäinen monoklonaalinen IgG4-vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti interleukiini 13:een (IL-13), joka on tyypin 2 sytokiini, ja estää sen vuorovaikutuksen IL-13-

reseptorien kanssa. Tralokinumabi neutraloi IL-13:n biologisen vaikutuksen estämällä sen vuorovaikutuksen IL-13R α 1/IL-4R α -reseptorikompleksin kanssa. IL-13 on ihmisen tyypin 2 tulehdussairauksien, kuten atooppisen ihottuman, syntyyn vaikuttava keskeinen tekijä, ja IL-13-signalointireitin toiminnan estäminen tralokinumabilla vähentää monien tyypin 2 tulehduksen välittäjäaineiden pitoisuuksia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa tralokinumabihoito pienensi tyypin 2 tulehduksen biomerkkiaineita sekä atooppisessa ihosta (CCL17, CCL18 ja CCL26) että veressä (CCL17, periostiini ja IgE). Nuorilla potilailla havaittiin veressä samankaltaisia tuloksia CCL17:n ja IgE:n osalta. Tralokinumabihoito myös vähensi atooppisen ihon orvaskeden paksuutta ja suurensi epiteelin suojakerroksen eheyden merkkiaineen (lorikriini) pitoisuutta. *Staphylococcus aureus* -bakteerien määrä ihosta pieneni yli 10-kertaisesti tralokinumabihoitoa saaneilla potilailla. Samankaltaista *Staphylococcus aureus* -bakteerien vähenemistä havaittiin myös nuorilla potilailla. Nuorilla tralokinumabihoito todettiin myös muuttavan marraskeden lipidiprofiilia lesionaalisesta ihosta ei-lesionaaliseen, mikä kertoo ihon suojakerroksen eheyden parantuneen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset

Tralokinumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin sekä monoterapiana että yhdistettynä paikalliseen kortikosteroidihoitoon kolmessa keskeisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ECZTRA 1, ECZTRA 2 ja ECZTRA 3). Tutkimuksiin osallistui 1 976 vähintään 18-vuotiasta, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavaa potilasta, joiden ihottuman vaikeusaste oli tutkijan tekemän yleisarvion (Investigator's Global Assessment, IGA) mukaan 3 tai 4 (keskivaikea tai vaikea) ja ihottuman pinta-alaa ja vaikeusastetta kuvaavalla mittarilla (Eczema Area and Severity Index, EASI) ≥ 16 lähtötilanteessa ja joilla ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli ≥ 10 %. Näihin kolmeen tutkimukseen otettujen, tutkimukseenottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiemmalle paikallishoidolle oli ollut riittämätön.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa potilaat saivat 1) 600 mg:n aloitusannoksen tralokinumabia (neljä 150 mg:n injektiota) päivänä 1, minkä jälkeen heille annettiin 300 mg kahden viikon välein viikolle 16 asti, tai 2) vastaavaa lumelääkettä. ECZTRA 3 -tutkimuksessa potilaat saivat tarvittaessa hoitaa aktiivisia ihomuutoksia samanaikaisesti paikallisilla kortikosteroideilla. Tralokinumabi annettiin kaikissa tutkimuksissa injektiona ihon alle (s.c.).

ECZTRA 1- ja ECZTRA 2 -tutkimuksissa vasteen pysyvyyttä arvioitiin siten, että tralokinumabihoitoon ensimmäisten 16 viikon aikana vastanneet potilaat (eli potilaat, jotka saavuttivat IGA-pistearvon 0 tai 1 tai EASI-75-vasteen) satunnaistettiin uudelleen saamaan joko 1) 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein tai 2) 300 mg tralokinumabia neljän viikon välein (vuorotellen 300 mg tralokinumabia ja lumelääkettä kahden viikon välein) tai 3) lumelääkettä kahden viikon välein enintään 52 viikon ajan. Tärkeimmät päätetapahtumat vasteen pysyvyyden arvioinnissa olivat IGA-pistearvo 0 tai 1 ja EASI-75-vaste viikolla 52. Lumelääkettä saaneet potilaat, jotka saavuttivat hoitovasteen 16 viikkoa kestäneen aloitusvaiheen aikana, jatkoivat lumelääkkeen käyttöä. Tutkittavat, jotka eivät olleet saavuttaneet IGA-pistearvoa 0 tai 1 tai EASI-75-vastetta viikolla 16, sekä tutkittavat, joiden vaste ei säilynyt ylläpitovaiheen aikana, siirrettiin avoimeen tralokinumabihoitoon annoksella 300 mg kahden viikon välein, ja he saivat käyttää paikallisia kortikosteroideja tarvittaessa. Tutkimusten hoitovaihe kesti 52 viikkoa.

ECZTRA 3 -tutkimuksessa potilaat, jotka saavuttivat hoitovasteen tralokinumabille ja paikallisille kortikosteroideille 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa (eli saavuttivat IGA-pistearvon 0 tai 1 tai EASI-75-vasteen) satunnaistettiin uudelleen saamaan 1) 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja tai 2) 300 mg tralokinumabia neljän viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja (vuorotellen 300 mg tralokinumabia ja lumelääkettä kahden viikon välein) enintään 32 viikon ajan. Tärkeimmät päätetapahtumat vasteen pysyvyyden arvioinnissa olivat

IGA-pistearvo 0 tai 1 ja EASI-75-vaste viikolla 32. Lumelääkettä ja paikallisia kortikosteroideja saaneet potilaat, jotka saavuttivat hoitovasteen 16 viikkoa kestäneessä hoidon aloitusvaiheessa, jatkoivat lumelääkkeen ja paikallisten kortikosteroidien käyttöä. Potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet IGA-pistearvoa 0 tai 1 tai EASI-75-vastetta viikolla 16, jatkoivat hoitoa 300 mg:n tralokinumabiannoksella kahden viikon välein ja paikallisilla kortikosteroideilla riippumatta siitä, mitä hoitoa he olivat alun perin saaneet. Tutkimuksen hoitovaihe kesti 32 viikkoa.

ECZTRA 1 -tutkimukseen otettiin 802 potilasta (199 sai lumelääkettä ja 603 tralokinumabia annoksella 300 mg kahden viikon välein).

ECZTRA 2 -tutkimukseen otettiin 794 potilasta (201 sai lumelääkettä ja 593 tralokinumabia annoksella 300 mg kahden viikon välein).

ECZTRA 3 -tutkimukseen otettiin 380 potilasta (127 sai lumelääkettä ja paikallisia kortikosteroideja ja 253 tralokinumabia annoksella 300 mg kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja).

Päätetapahtumat

Kaikissa kolmessa keskeisessä tutkimuksessa tärkeimpiä päätetapahtumia olivat IGA-pistearvon 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta") saavuttaminen ja lähtötilanteen EASI-pistearvon pieneneminen vähintään 75 %:lla (EASI-75) viikolla 16. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kutinan väheneminen, joka määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi pahinta päivittäistä kutinaa kuvaavalla arviointiasteikolla (Worst Daily Pruritus Numeric Rating Scale, NRS) lähtötilanteesta viikolle 16, atooppisen ihottuman pisteytykseen käytettävän asteikon (SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD) pistemäärän pieneneminen lähtötilanteesta viikolle 16, sekä ihoon liittyvän elämänlaatuindeksin (Dermatology Life Quality Index, DLQI) muutos lähtötilanteesta viikolle 16. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat EASI-pistearvon pieneneminen vähintään 50 %:lla (EASI-50) ja vähintään 90 %:lla (EASI-90) sekä pahinta päivittäistä kutinaa kuvaavan NRS-pistearvon pieneneminen (viikon keskiarvo) lähtötilanteesta viikolle 16. Muita päätetapahtumia olivat potilaslähtöisen ihottumamittarin (Patient Oriented Eczema Measure, POEM) pistearvon muutos lähtötilanteesta viikolle 16, vähintään 4 pisteen parannus POEM-pistearvossa ja ekseemaan liittyvän unen laadun NRS-pistearvossa.

Lähtötilanteen tiedot

Monoterapiatutkimusten (ECZTRA 1 ja ECZTRA 2) kaikissa hoitoryhmissä tutkittavien keskimääräinen ikä oli 37,8 vuotta ja 5,0 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Tutkittavien keskimääräinen paino oli 76,0 kg, ja heistä 40,7 % oli naisia, 66,5 % valkoihoisia, 22,9 % aasialaisia ja 7,5 % tummaihoisia. Näissä tutkimuksissa lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 49,9 %:lla potilaista 3 (keskivaikea atooppinen ihottuma) ja 49,7 %:lla potilaista 4 (vaikea atooppinen ihottuma), ja 42,5 % potilaista oli saanut aiemmin systeemisiä immuunisalpaajia (siklosporiinia, metotreksaattia, atsatiopriinia ja mykofenolaattia). Lähtötilanteessa keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 32,3, pahimman päivittäisen kutinan keskimääräinen NRS-pistearvo oli 7,8, keskimääräinen DLQI-pistemäärä oli 17,3, keskimääräinen SCORAD-pistemäärä oli 70,4, keskimääräinen POEM-pistemäärä oli 22,8 ja SF-36-mittarin fyysisen ja psyykkisen osion keskimääräiset pisteet olivat 43,4 ja 44,3.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja (ECZTRA 3), potilaiden keskimääräinen ikä oli molemmissa hoitoryhmissä 39,1 vuotta ja 6,3 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Tutkittavien keskimääräinen paino oli 79,4 kg, ja heistä 45,0 % oli naisia, 75,8 % valkoihoisia, 10,8 % aasialaisia ja 9,2 % tummaihoisia. Tässä tutkimuksessa lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 53,2 %:lla potilaista 3 ja 46,3 %:lla potilaista 4, ja 39,2 % potilaista oli saanut aiemmin systeemisiä immuunisalpaajia. Lähtötilanteessa keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 29,4, pahimman päivittäisen kutinan NRS-pistearvo oli 7,7, keskimääräinen DLQI-pistemäärä oli 17,5, keskimääräinen SCORAD-pistemäärä oli 67,6 ja keskimääräinen POEM-pistemäärä oli 22,3.

Kliininen vaste

Monoterapiatutkimukset (ECZTRA 1 ja ECZTRA 2) – hoidon aloitusvaihe, 0–16 viikkoa

ECZTRA 1- ja ECZTRA 2 -tutkimuksissa merkitsevästi suurempi osa tralokinumabihoitoon satunnaistetuista ja sitä saaneista potilaista oli saavuttanut 16 viikon kuluttua lähtötilanteesta IGA-pistearvon 0 tai 1, EASI-75-vasteen ja/tai pahimman päivittäisen kutinan NRS-pistearvon paranemisen ≥ 4 pisteellä lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Tralokinumabimonoterapian tehoa koskevat tulokset viikolla 16 ECZTRA 1- ja ECZTRA 2 -tutkimuksissa (FAS)

Monoterapia	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	Viikko 16		Viikko 16	
	Lumelääke	Tralokinumabi 300 mg kahden viikon välein	Lumelääke	Tralokinumabi 300 mg kahden viikon välein
Satunnaistettujen ja hoitoa saaneiden potilaiden määrä (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 tai 1, % vasteen saaneista ^{a,b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI-50, % vasteen saaneista ^{a)}	21,3	41,6 ^{§,e)}	20,4	49,9 ^{§,e)}
EASI-75, % vasteen saaneista ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (\pm SE) ^{c)}	-17,2 (\pm 1,98)	-24,9 [§] (\pm 1,23)	-13,8 (\pm 2,00)	-26,9 [§] (\pm 1,06)
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen parannus, % vasteen saaneista) ^{a,d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (\pm SE) ^{c)}	-5,7 (\pm 0,63)	-7,5 [#] (\pm 0,41)	-5,2 (\pm 0,68)	-8,6 [§] (\pm 0,36)

LS = pienin neliösumma; SE = keskvirhe, FAS: täydellinen analyysisarja – sisältää kaikki satunnaistetut ja hoitoa saaneet potilaat

Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijan harkinnan mukaan.

- Potilaat, jotka saivat oirelääkitystä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.
- Vasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta" IGA-asteikolla 0–4).
- Oirelääkityksen aloittamisen tai hoidon lopettamisen jälkeen kertyneet tiedot luokiteltiin puuttuviksi. Lumelääkkeeseen perustuva puuttuvien tietojen moni-imputointi.
- Prosenttiosuus on laskettu suhteessa niiden tutkittavien määrään, joiden lähtöarvo oli ≥ 4 .
- Ei mukautettu multiplisiteetin suhteen.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001.

Molemmissa monoterapiatutkimuksissa (ECZTRA 1 ja ECZTRA 2) tralokinumabi vähensi kutinaa, joka mitattiin pahimman päivittäisen kutinan NRS-pistearvon prosentuaalisena muutoksena lähtötilanteesta, jo viikolla 1 verrattuna lumelääkkeeseen. Kutinan todettiin vähentyneen samanaikaisesti atooppisen ihottuman objektiivisten merkkien ja oireiden sekä elämänlaadun paranemisen kanssa.

Näissä kahdessa tutkimuksessa 300 mg Adtralza-valmistetta kahden viikon välein saaneet potilaat tarvitsivat oirelääkitystä (paikallisia kortikosteroideja, systeemisiä kortikosteroideja, ei-steroidaalisia immuunisalpaajia) harvemmin kuin lumehoitoon satunnaistetut potilaat (29,3 % vs. 45,3 % molemmissa tutkimuksissa). Oirelääkitystä käyttivät enemmän potilaat, joilla oli lähtötilanteessa vaikea atooppinen ihottuma (39,3 % potilailla, jotka saivat 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein vs. 56,7 % lumeryhmässä).

Monoterapiatutkimukset (ECZTRA 1 ja ECZTRA 2) – ylläpitovaihe (viikot 16–52)

Vasteen pysyvyyttä arvioitiin siten, että ne 185 tutkittavaa ECZTRA 1 -tutkimuksesta ja 227 tutkittavaa ECZTRA 2 -tutkimuksesta, jotka olivat saaneet 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein 16 viikon ajan ja jotka olivat saavuttaneet IGA-pistearvon 0 tai 1 tai EASI-75-vasteen viikolla 16, satunnaistettiin uudelleen saamaan vielä 36 viikon ajan 1) 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein tai 2) vuorotellen 300 mg tralokinumabia ja lumelääkettä kahden viikon välein (tralokinumabia neljän viikon välein) tai 3) lumelääkettä kahden viikon välein. Tutkimushoidon kumulatiivinen kesto oli siis 52 viikkoa. Viikolla 52 vasteprocentit (IGA 0/1 tai EASI-75) monoterapiaryhmissä olivat 56,2 % tralokinumabia 300 mg kahden viikon välein saaneilla ja 50 % tralokinumabia 300 mg neljän viikon välein saaneilla tutkittavilla, jotka olivat saavuttaneet kliinisen vasteen viikolla 16.

Taulukko 3: Tehoa koskevat tulokset (IGA 0 tai 1, tai EASI-75) viikolla 52 niillä tutkittavilla, jotka olivat saavuttaneet hoitovasteen tralokinumabiannoksella 300 mg kahden viikon välein viikolla 16

	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Hoito-ohjelma viikoilla 16–52 ^{e)}			Hoito-ohjelma viikoilla 16–52 ^{e)}		
Arviointi viikolla 52	Tralokinumabi 300 mg kahden viikon välein	Tralokinumabi 300 mg neljän viikon välein	Lumelääk e	Tralokinumabi 300 mg kahden viikon välein	Tralokinumabi 300 mg neljän viikon välein	Lumelääk e
IGA 0/1 ^{a)} % vasteen saaneista ^{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)} % vasteen saaneista ^{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)

Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijan harkinnan mukaan.

- Tutkittavat, jotka saivat oirelääkitystä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta. Prosenttiosuus on laskettu suhteessa niiden tutkittavien määrään, jotka olivat saavuttaneet hoitovasteen viikolla 16.
- $p < 0,001$ lumelääkkeeseen verrattuna
- $p < 0,05$ lumelääkkeeseen verrattuna
- $p > 0,05$ lumelääkkeeseen verrattuna
- Kaikki potilaat saivat ensin 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein viikoilla 0–16.
- IGA 0/1 viikolla 52 arvioitiin niiden tutkittavien osalta, joiden IGA-pistearvo oli 0/1 viikolla 16.
- EASI-75 viikolla 52 arvioitiin niiden tutkittavien osalta, joilla oli EASI-75-vaste viikolla 16.

Niistä tralokinumabihoitoon satunnaistetuista tutkittavista, jotka eivät olleet saavuttaneet IGA-pistearvoa 0 tai 1 tai EASI-75-vastetta viikolla 16 ja jotka siirrettiin saamaan avoimesti 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja tarpeen mukaan, 20,8 % oli saavuttanut IGA-pistearvon 0 tai 1 ECZTRA 1 -tutkimuksessa ja 19,3 % ECZTRA 2 -tutkimuksessa viikolla 52, ja 46,1 % oli saavuttanut EASI-75-vasteen ECZTRA 1 -tutkimuksessa ja 39,3 %

ECZTRA 2 -tutkimuksessa viikolla 52. Kliininen vaste johtui pääasiassa tralokinumabihoidon jatkamisesta eikä niinkään tarpeen mukaan käytetyistä paikallisista kortikosteroideista.

32 viikon tutkimus, jossa käytettiin samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja (ECZTRA 3) – hoidon aloitusvaihe, 0–16 viikkoa

ECZTRA 3 -tutkimuksessa merkitsevästi suurempi osa potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja, oli saavuttanut 16 viikon kuluttua lähtötilanteesta IGA-pistearvon 0 tai 1, EASI-75-vasteen ja/tai ≥ 4 pisteen parannuksen pahimman päivittäisen kutinan NRS-pistearvossa lumelääkettä ja paikallisia kortikosteroideja saaneisiin potilaisiin verrattuna (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Tralokinumabilla ja paikallisilla kortikosteroideilla toteutetun yhdistelmähoiton tehoa koskevat tulokset viikolla 16 ECZTRA 3-tutkimuksessa (FAS)

Yhdistelmähoito		
	ECZTRA 3	
	Viikko 16	
	Lumelääke + paikalliset kortikosteroidit	Tralokinumabi 300 mg kahden viikon välein + paikalliset kortikosteroidit
<i>Satunnaistettujen ja hoitoa saaneiden potilaiden määrä (FAS)</i>	126	252
IGA 0 tai 1, % vasteen saaneista ^{a,b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % vasteen saaneista ^{a)}	57,9	79,4 ^{§,e)}
EASI-75, % vasteen saaneista ^{a)}	35,7	56,0 [§]
SCORAD, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (\pm SE) ^{c)}	-26,7 (\pm 1,83)	-37,5 [§] (\pm 1,27)
Kutinan NRS (\geq 4 pisteen parannus, % vasteen saaneista) ^{a,d)}	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (\pm SE) ^{c)}	-8,8 (\pm 0,57)	-11,6 [§] (\pm 0,40)

LS = pienin neliösumma; SE = keskivirhe, FAS: täydellinen analyysisarja – sisältää kaikki satunnaistetut ja hoitoa saaneet potilaat

Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijan harkinnan mukaan. Tutkittaville tarjottuja paikallisia kortikosteroideja ei katsottu oirelääkitykseksi.

a) Tutkittavat, jotka saivat oirelääkitystä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

b) Vasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta" IGA-asteikolla 0–4).

c) Oirelääkityksen aloittamisen tai hoidon lopettamisen jälkeen kertyneet tiedot luokiteltiin puuttuviksi. Lumelääkkeeseen perustuva puuttuvien tietojen moni-imputointi.

d) Prosenttiosuus on laskettu suhteessa niiden tutkittavien määrään, joiden lähtöarvo oli \geq 4.

e) Ei mukautettu multiplisiteetin suhteen.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001.

ECZTRA 3 -tutkimuksessa ne tutkittavat, jotka saivat 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein viikoilla 0–16, käyttivät 50 % vähemmän tarjottuja paikallisia kortikosteroideja viikolla 16 kuin lumelääkettä saaneet tutkittavat.

Tutkimuksessa, jossa käytettiin samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja (ECZTRA 3), tralokinumabin ja paikallisten kortikosteroidien yhdistelmä vähensi kutinaa, joka mitattiin pahimman päivittäisen kutinan NRS-pistearvon prosentuaalisena muutoksena lähtötilanteesta, jo viikolla 2 verrattuna lumelääkkeen ja paikallisten kortikosteroidien yhdistelmään. Kutinan todettiin vähentyneen

samanaikaisesti atooppisen ihottuman objektiivisten merkkien ja oireiden sekä elämänlaadun paranemisen kanssa.

32 viikon tutkimus, jossa käytettiin samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja (ECZTRA 3) – ylläpitovaihe, 16–32 viikkoa

Vasteen pysyvyyttä arvioitiin siten, että ne ECZTRA 3 -tutkimuksen potilaat, jotka olivat saaneet 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja 16 viikon ajan ja jotka olivat saavuttaneet IGA-pistearvon 0 tai 1 tai EASI-75-vasteen viikolla 16, satunnaistettiin uudelleen saamaan vielä 16 viikon ajan 1) 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja tai 2) vuorotellen 300 mg tralokinumabia ja paikallisia kortikosteroideja ja lumelääkettä kahden viikon välein (tralokinumabia neljän viikon välein). Tutkimushoidon kumulatiivinen kesto oli siis 32 viikkoa. Kliinisen tehon todettiin säilyneen hyvin viikolla 32 sekä niillä tutkittavilla, jotka olivat saaneet 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja, että niillä tutkittavilla, jotka olivat saaneet 300 mg tralokinumabia neljän viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja ja saavuttaneet kliinisen vasteen viikolla 16 (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset viikolla 32 niillä tutkittavilla, jotka saavuttivat kliinisen vasteen tralokinumabiannoksella 300 mg kahden viikon välein ja paikallisilla kortikosteroideilla viikolla 16

	Tralokinumabi 300 mg kahden viikon välein + paikalliset kortikosteroidit	Tralokinumabi 300 mg neljän viikon välein + paikalliset kortikosteroidit
IGA 0/1 viikolla 32 ^{a)} % vasteen saaneista ^{b)}	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 viikolla 32 ^{a)} % vasteen saaneista ^{c)}	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijan harkinnan mukaan.

- Tutkittavat, jotka saivat oirelääkitystä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta. Prosenttiosuus on laskettu suhteessa niiden tutkittavien määrään, jotka olivat saavuttaneet hoitovasteen viikolla 16
- IGA 0/1 viikolla 32 arvioitiin niiden tutkittavien osalta, joiden IGA-pistearvo oli 0/1 viikolla 16
- EASI-75 viikolla 32 arvioitiin niiden tutkittavien osalta, joilla oli EASI-75-vaste viikolla 16

Kaikilla niillä tutkittavilla, jotka olivat saavuttaneet joko IGA-pistearvon 0 tai 1 tai EASI-75-vasteen viikolla 16, EASI-pistearvon keskimääräinen prosentuaalinen parannus lähtötilanteesta oli 93,5 % viikolla 32, kun tutkittavat jatkoivat tralokinumabihoitoa annoksella 300 mg kahden viikon välein ja paikallisten kortikosteroidien käyttöä, ja 91,5 % viikolla 32, kun tutkittavat saivat tralokinumabiannosta 300 mg neljän viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja.

Niistä tutkittavista, jotka satunnaistettiin saamaan 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja ja jotka eivät saavuttaneet IGA-pistearvoa 0 tai 1 tai EASI-75-vastetta viikolla 16, 30,5 % saavutti IGA-pistearvon 0 tai 1 ja 55,8 % saavutti EASI-75-vasteen viikolla 32, kun heidän hoitoaan jatkettiin tralokinumabiannoksella 300 mg kahden viikon välein ja paikallisilla kortikosteroideilla vielä 16 viikon ajan.

Tutkittavilla, jotka eivät olleet saavuttaneet IGA-pistearvoa 0 tai 1 tai EASI-75-vastetta viikolla 16, vasteiden jatkuvan paranemisen yhteydessä todettiin myös pahimman päivittäisen kutinan NRS-pistearvon ja atooppisen ihottuman objektiivisten merkkien (mukaan lukien SCORAD) parannuksia.

Taulukko 6: Tralokinumabihoidon ja samanaikaisen paikallisen kortikosteroidihoidon tehoa koskevat tulokset viikoilla 16 ja 32 ECZTRA 3 -tutkimuksessa potilailla, jotka saivat aluksi tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja

	Hoito-ohjelma viikoilla 16–32 ^{d)}					
	Vasteen saaneet viikolla 16 ^{e)}				Hoitoon vastaamattomat viikolla 16	
<i>Satunnaistetut potilaat</i>	kahden viikon välein + paikalliset kortikosteroidit		neljän viikon välein + paikalliset kortikosteroidit		kahden viikon välein + paikalliset kortikosteroidit	
	N = 69		N = 69		N = 95	
<i>Viikko nro</i>	V16	V32	V16	V32	V16	V32
EASI-50, % vasteen saaneista ^{a)}	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI-90, % vasteen saaneista ^{a)}	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta, % (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)
Kutinan NRS (≥ 4 pisteen parannus, % vasteen saaneista) ^{a,c)}	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

LS: pienin neliösumma, SE: keskivirhe

Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijan harkinnan mukaan.

- Potilaat, jotka saivat oirelääkitystä tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin analyyseissa potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.
- Oirelääkityksen aloittamisen tai hoidon lopettamisen jälkeen kertyneitä tietoja ei sisällytetty analyyseihin.
- Prosenttiosuus on laskettu suhteessa niiden tutkittavien määrään, joiden lähtöarvo oli ≥ 4 .
- Kaikki potilaat saivat ensin 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja viikoilla 0–16 ja myöhemmin joko 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja tai 300 mg tralokinumabia neljän viikon välein ja paikallisia kortikosteroideja.
- Hoitovasteen viikolla 16 saavuttaneet määritellään potilaiksi, jotka saavuttivat IGA-pistearvon 0 tai 1 ja/tai EASI-75-vasteen.

Potilaiden ilmoittamat tulokset

Molemmissa monoterapiatutkimuksissa (ECZTRA 1 ja ECZTRA 2) ja tutkimuksessa, jossa käytettiin samanaikaisesti paikallisia kortikosteroideja (ECZTRA 3), tralokinumabi paransi potilaiden ilmoittamia atooppisen ihottuman oireita POEM-pistearvona mitattuna ja vähensi atooppisen ihottuman vaikutusta uneen ekseemaan liittyvän unen laadun NRS-pistearvona mitattuna viikolla 16 lumelääkkeeseen verrattuna. Suuremmalla osalla tralokinumabihoitoa saaneista potilaista todettiin kliinisesti merkitsevää POEM-pistearvon pienenemistä (määriteltiin vähintään 4 pisteen parannukseksi) lähtötilanteesta viikolle 16 lumelääkkeeseen verrattuna.

Nuoret

Tralokinumabin tehoa ja turvallisuutta monoterapiana nuorilla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (ECZTRA 6). Tutkimukseen osallistui 289 potilasta, jotka olivat iältään 12–17-vuotiaita ja jotka sairastivat keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa määriteltynä niin, että atooppisen ihottuman ihomuutosten vaikeus oli yleisarvion perusteella IGA ≥ 3 asteikolla 0–4, lähtötilanteen EASI-pisteet ≥ 16 ja ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli ≥ 10 %. Tutkimukseen otettujen, tutkimukseenottokriteerit täyttävien potilaiden hoitovaste aiemmalle paikallishoidolle oli ollut riittämätön.

Potilaat saivat joko 600 mg:n tai 300 mg:n aloitusannoksen tralokinumabia päivänä 1, jonka jälkeen suuremman annoksen saaneet jatkoivat annoksella 300 mg joka toinen viikko ja pienemmän annoksen saaneet annoksella 150 mg joka toinen viikko aina viikolle 16 saakka. Sen arvioimiseksi, säilyykö vaste viikolle 52 saakka, hoitoon vastanneet potilaat (jotka saavuttivat IGA-pistearvon 0 tai 1 tai EASI-75-vasteen), jotka olivat saaneet tralokinumabia 16 viikon aloitusjakson aikana joko annoksella 150 mg joka toinen viikko tai 300 mg joka toinen viikko tarvitsematta oirelääkitystä, satunnaistettiin uudelleen saamaan lääkettä joko joka toinen viikko tai joka neljäs viikko (tralokinumabia aloitusjaksolla 300 mg saaneet satunnaistettiin uudelleen 1:1 saamaan joko tralokinumabia 300 mg joka toinen viikko tai tralokinumabia 300 mg joka neljäs viikko, kun taas tralokinumabia aloitusjaksolla 150 mg saaneet satunnaistettiin uudelleen 1:1 saamaan joko tralokinumabia 150 mg joka toinen viikko tai tralokinumabia 150 mg joka neljäs viikko). Potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet IGA-pistearvoa 0 tai 1 tai EASI-75-vastetta viikolla 16, sekä potilaat, joiden vaste ei säilynyt ylläpitovaiheen aikana tai jotka käyttivät aloitusjakson aikana oirelääkitystä, siirrettiin avoimeen tralokinumabihoitoon annoksella 300 mg kahden viikon välein, ja he saivat käyttäjä paikallisia kortikosteroideja tarvittaessa. Lumeryhmään aloitusjakson aikana satunnaistetut potilaat, jotka saivat kliinisen vasteen viikolla 16, jatkoivat ylläpitojaksolla lumelääkkeen saamista joka toinen viikko.

Tutkimuksessa potilaiden keskimääräinen ikä oli 14,6 vuotta ja keskimääräinen paino 61,5 kg. Potilaista 48,4 % oli naisia ja valkoihoisia oli 56,7 %, aasialaisia 24,6 % ja tummaihoisia 11,1 %. Lähtötilanteen IGA-pistemäärä oli 53,3 %:lla potilaista 3 (keskivaikea atooppinen ihottuma) ja 46,7 %:lla potilaista 4 (vaikea atooppinen ihottuma). Ihottuma-alueen osuus kehon pinta-alasta oli keskimäärin 51,1 %, ja 21,1 % potilaista oli saanut aiemmin systeemisiä immuunisalpaajia (siklosporiinia, metotreksaattia, atsatiopriinia ja mykofenolaattia). Lisäksi lähtötilanteessa keskimääräinen EASI-pistemäärä oli 31,7, nuorten pahimman päivittäisen kutinan NRS-pistearvo lähtötilanteessa oli 7,6, keskimääräinen SCORAD-pistemäärä lähtötilanteessa oli 67,8, keskimääräinen POEM-pistemäärä lähtötilanteessa oli 20,4 ja keskimääräinen CDLQI-pistemäärä (Children Dermatology Life Quality Index, lasten dermatologinen elämänlaadun mittari) lähtötilanteessa oli 13,2. Yhteensä 84,4 %:lla potilaista oli vähintään yksi komorbidi allergiasairaus: 68,2 %:lla oli allerginen nuha, 50,9 %:lla oli astma ja 57,1 %:lla oli ruoka-aineallergioita. Ensisijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, jotka saavuttavat IGA-pistearvon 0 tai 1 (”ei merkkejä atooppisesta ihottumasta” tai ”ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta”) viikolla 16, sekä niiden potilaiden osuus, jotka saavuttavat EASI-75-vasteen (EASI-pistemäärän paraneminen vähintään 75 % lähtötilanteesta) viikolla 16. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kutinan väheneminen mitattuna niiden potilaiden osuutena, joiden pistemäärä paranee lähtötilanteesta ≥ 4 pistettä nuorten pahimman päivittäisen kutinan NRS-asteikolla, SCORAD-pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolle 16 mennessä sekä CDLQI-pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolle 16 mennessä. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat EASI-50- ja EASI-90-vasteet. Muita päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joiden CDLQI- ja POEM-pistemäärät paranivat ≥ 6 pistettä viikolla 16.

Kliininen vaste

Taulukossa 7 esitetään tehoa koskevat tulokset nuorilla potilailla viikolla 16.

Taulukko 7: Tralokinumabimonoterapian tehoa koskevat tulokset nuorilla potilailla viikolla 16 (FAS)

ECZTRA 6			
	Lumelääke	Tralokinumabi 150 mg kahden viikon välein	Tralokinumabi 300 mg kahden viikon välein
Satunnaistettujen ja hoitoa saaneiden potilaiden määrä (FAS)	94	98	97
IGA 0 tai 1, % vasteen saaneista ^{a,b}	4,3	21,4 [§]	17,5 [#]
EASI-50, % vasteen saaneista ^a	13,8	45,9 ^e	51,5 ^e
EASI-75, % vasteen saaneista ^a	6,4	28,6 [§]	27,8 [§]
SCORAD, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (± SE) ^c	-9,7 (± 3,3)	-23,5 [§] (± 2,7)	-26,0 [§] (± 2,5)
Kutinan NRS ≥ 4 pisteen parannus, % vasteen saaneista ^{a,d}	3,3 (3/90)	23,2 [§] (22/95)	25,0 [§] (24/96)
CDLQI, pienimmän neliösumman keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (± SE) ^c	-3,8 (± 0,9)	-5,5 (± 0,7)	-6,2 [#] (± 0,7)

LS = pienin neliösumma; SE = keskiarvo; FAS = täydellinen analyysisarja – sisältää kaikki satunnaistetut ja hoitoa saaneet potilaat

Jos atooppisen ihottuman oireet olivat sietämättömiä, potilaat saivat tarvittaessa käyttää oirelääkitystä tutkijan harkinnan mukaan.

a) Potilaat, jotka saivat oirelääkitystä viikoilla 2–16 tai joiden tiedot olivat puutteelliset, luokiteltiin analyyseissa potilaiksi, jotka eivät saaneet hoitovastetta.

b) Vasteen saaneeksi määriteltiin potilas, jonka IGA-pistemäärä oli 0 tai 1 ("ei merkkejä atooppisesta ihottumasta" tai "ei juurikaan merkkejä atooppisesta ihottumasta" IGA-asteikolla 0–4).

c) Oirelääkityksen aloittamisen tai hoidon lopettamisen jälkeen kertyneet tiedot luokiteltiin puuttuviksi. Lumelääkkeeseen perustuva puuttuvien tietojen moni-imputointi.

d) Prosenttiosuus on laskettu suhteessa niiden tutkittavien määrään, joiden lähtöarvo oli ≥ 4.

e) Ei mukautettu multiplisiteetin suhteen.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Suurempi osuus potilaista saavutti EASI-90-vasteen viikolla 16 sekä tralokinumabia 150 mg saaneiden ryhmässä (19,4 %) että tralokinumabia 300 mg saaneiden ryhmässä (17,5 %) kuin lumeryhmässä (4,3 %).

Potilaiden ilmoittamien oireiden paraneminen ja vaikutukset elämänlaatuun (esim. uneen) olivat viikolla 16 suurempia tralokinumabia 150 mg ja tralokinumabia 300 mg saaneiden ryhmissä kuin lumeryhmässä mitattuna niiden potilaiden osuutena, joiden POEM-pisteet paranivat ≥ 6 pistettä, sekä niiden potilaiden osuutena, joiden CDLQI-pisteet paranivat ≥ 6 pistettä.

Nuorten hoidon tehoa koskevat tiedot viittaavat siihen, että viikolla 16 saatu kliininen hyöty jatkuu viikolle 52 saakka, mikä vastaa aikuisten tuloksia monoterapiasta.

Niistä potilaista, jotka satunnaistettiin saamaan tralokinumabia mutta jotka eivät saavuttaneet IGA-pistearvoa 0 tai 1 tai EASI-75-vastetta viikolla 16 tai jotka käyttivät aloitusjakson aikana oirelääkitystä ja jotka näistä syistä siirrettiin avoimeen tutkimukseen saamaan tralokinumabia 300 mg joka toinen viikko + tarvittaessa paikallisia kortikosteroideja, 33,3 % saavutti IGA-pistearvon 0 tai 1 viikolla 52 ja 57,8 % saavutti EASI-75-vasteen viikolla 52. Kliininen vaste johtui pääasiassa tralokinumabihoidon jatkamisesta eikä niinkään tarpeen mukaan käytetyistä paikallisista kortikosteroideista.

Pediatriset potilaat:

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tralokinumabin käytöstä atooppisen ihottuman hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle (s.c.) annon jälkeen mediaaniaika tralokinumabin huippupitoisuuksien saavuttamiseen seerumissa (t_{max}) oli 5–8 vuorokautta. Tralokinumabin absoluuttinen biologinen hyötyosuus ihon alle annettaessa oli populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioituna 76 %. Vaiheen 1 tutkimuksessa (10 tutkittavaa kussakin ryhmässä) biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 150 mg:n annoksella 62 % ja 300 mg:n annoksella 60 %.

Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin viikkoon 16 mennessä, kun hoito aloitettiin annoksella 600 mg ja sitä jatkettiin annoksella 300 mg joka toinen viikko. Kliinisissä tutkimuksissa (ECZTRA 1, ECZTRA 2 ja ECZTRA 3), keskimääräinen (\pm SD) minimipitoisuus vakaassa tilassa vaihteli välillä 98,0 \pm 41,1 mikrog/ml – 101,4 \pm 42,7 mikrog/ml annoksella 300 mg joka toinen viikko.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tralokinumabin arvioitu keskimääräinen jakautumistilavuus oli noin 4,2 l.

Biotransformaatio

Metaboloitumista koskevia spesifisiä tutkimuksia ei tehty, koska tralokinumabi on proteiini. Tralokinumabin odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Tralokinumabi eliminoituu saturoitumattoman proteolyyttisen reitin kautta. Puoliintumisaika on 22 vuorokautta, joka vastaa liukoisiin sytokiineihin kohdistuvista ihmisen monoklonalisista IgG4-vasta-aineista tehtyä tyypillistä arviota. ECZTRA 1-, ECZTRA 2- ja ECZTRA 3 -tutkimuksissa puhdistuma oli populaatiofarmakokineettisellä analyysillä arvioituna 0,149 l/vrk. Vaiheen 1 tutkimuksissa, joissa valmiste annettiin laskimoon, puhdistuman arvioitiin olevan 0,179–0,211 l/vrk.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tralokinumabialtistus suurenee suhteessa tralokinumabiannokseen annosalueella 150–600 mg.

Lääkeyhteisvaikutukset

Tralokinumabin vaikutuksia CYP-substraattien, kofeiinin (CYP1A2), varfariinin (CYP2C9), metoprololin (CYP2D6), omepratsolin (CYP2C19) ja midatsolaamin (CYP3A) farmakokinetiikkaan arvioitiin atooppista ihottumaa sairastavilla potilailla toistuvan annon jälkeen. Kofeiiniin ja varfariiniin kohdistuvia vaikutuksia ei todettu. Omepratsolin C_{max} -arvossa, metoprololin AUC-arvossa ja midatsolaamin AUC- ja C_{max} -arvoissa todettiin pieniä numeerisia muutoksia, jotka eivät olleet kliinisesti merkitseviä (suurin ero oli midatsolaamin C_{max} -arvon pieneneminen 22 %:lla). Näin ollen tralokinumabin ei odoteta vaikuttavan kliinisesti merkittäväällä tavalla samanaikaisesti käytettyjen, CYP-entsyymien vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä sukupuoli ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemiseen tralokinumabialtistukseen.

Ikä

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iällä ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemiseen tralokinumabialtistukseen. Analyysissä oli mukana 109 yli 65-vuotiasta tutkittavaa.

Rotu

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä rodulla ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemiseen tralokinumabialtistukseen.

Maksan vajaatoiminta

Tralokinumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joten sen ei odoteta eliminoituvan merkittävässä määrin maksan kautta. Kliinisiä tutkimuksia maksan vajaatoiminnan vaikutuksen arvioimiseksi tralokinumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievän maksan vajaatoiminnan ei todettu vaikuttavan tralokinumabin farmakokinetiikkaan. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla hyvin vähän tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tralokinumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joten sen ei odoteta eliminoituvan merkittävässä määrin munuaisten kautta. Kliinisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksen arvioimiseksi tralokinumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievällä tai keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei todettu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta systeemiseen tralokinumabialtistukseen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on saatavilla hyvin vähän tietoa.

Suuri kehon paino

Tralokinumabialtistus (AUC) oli pienempi painavammilla tutkittavilla (ks. kohta 4.2).

Taulukko 8: Pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala (AUC) painon mukaan

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

Laskennallinen AUC tasapainotilassa annosteluvälillä 300 mg kahden viikon välein tietyn painoiselle henkilölle perustuen puhdistuman ja painon väliseen suhteeseen. Puhdistuma = $0,149 \times (W/75)^{0,873}$.

AUC = F \times annospuhdistuma, jolloin F = 0,761.

Pediatriiset potilaat

Tralokinumabin farmakokinetiikkaa ei ole vielä tutkittu alle 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Atooppista ihottumaa sairastavilla 12–17-vuotiailla nuorilla keskimääräinen \pm SD minimipitoisuus vakaassa tilassa (viikolla 16) oli $112,8 \pm 39,2$ mikrog/ml annoksella 300 mg joka toinen viikko.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta (mukaan lukien turvallisuusfarmakologiset päätapahtumat) sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Tralokinumabin mahdollista mutageenisuutta ei ole arvioitu, mutta monoklonaalisten vasta-aineiden ei odoteta aiheuttavan muutoksia DNA:han tai kromosomeihin.

Tralokinumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. IL-13:n estoa koskevan saatavilla olevan näytön ja tralokinumabilla tehdyistä eläinkokeista saatujen toksikologisten tietojen arvioinnissa ei ole todettu viitteitä tralokinumabin mahdollisesti lisääntyneestä karsinogeenisuudesta.

Apinoilla tehdyissä tehostetuissa pre- ja postnataalista kehitystä arvioineissa tralokinumabitutkimuksissa emoilla tai niiden jälkeläisillä ei todettu haittavaikutuksia 6 kuukauden kuluessa synnytyksen jälkeen.

Hedelmällisyysparametreihin, kuten lisääntymiselimiin, kiimakiertoon ja siittiöanalyysiin kohdistuvia vaikutuksia ei todettu sukukypsillä apinoilla, jotka saivat tralokinumabia ihon alle enintään annoksina 350 mg/eläin (naaraat) tai 600 mg/eläin (urokset) (AUC-altistus oli enintään 15-kertaisesti suurempi kuin ihmispotilailla, jotka saavat 300 mg tralokinumabia kahden viikon välein).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti (E262)
Etikkahappo (E260)
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Esitäytettyjä ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 14 vuorokauden ajan kestoajan puitteissa. Valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin tämän ajan kuluessa. Säilytä alle 25 °C. Jos pakkaus täytyy ottaa pysyvästi pois jääkaapista, poisottamispäivämäärä voidaan merkitä pakkaukseen. Adtralza on käytettävä 14 vuorokauden kuluessa jääkaapista ottamisen jälkeen tai hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml liuosta tyyppin 1 kirkkaasta lasista valmistetussa, silikonoidussa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on 27 gaugen ja ½ tuuman ohutseinäinen, ruostumattomasta teräksestä valmistettu, valmiiksi kiinnitetty neula, elastomeerista valmistettu männän pysäytin, pitkä sormituki ja neulansuojus.

Pakkauskooko:

- 2 esitäytettyä ruiskua
- Monipakkaus, joka sisältää 4 (kaksi 2 kpl:n pakkausta) esitäytettyä ruiskua
- Monipakkaus, joka sisältää 12 (kuusi 2 kpl:n pakkausta) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen on oltava kirkasta tai läpikuultavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Liuosta ei pidä käyttää, jos se on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia. Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on vaurioitunut tai pudonnut kovalle pinnalle.

Kun esitäytetyt ruiskut on otettu jääkaapista, niiden on annettava lämmetä huoneenlämpötilaan 30 minuutin ajan ennen Adtralza-injektion antamista.

Adtralza sisältää steriiliä injektionestettä, liuosta. Esitäytettyyn ruiskuun jäänyt käyttämätön valmiste on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. kesäkuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adtralza 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
tralokinumab

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

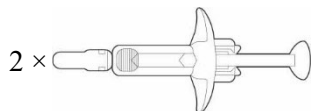
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg tralokinumabia 1 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti (E262), etikkahappo (E260), natriumkloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos



2 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

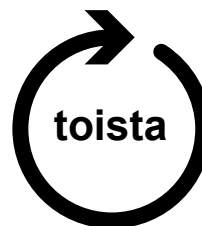
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Ei saa ravistaa.
Avaa tästä

Painetaan kotelon kannen sisäpuolelle:

**Lue käyttöohjeet kokonaan läpi
ennen kuin pistät Adtralza-valmisteen**



Odota 30 minuuttia
Odota 30 minuuttia ennen
pistämistä, jotta esitäytetyt
ruiskut ehtivät saavuttaa
huoneenlämpötilan.



Käytä sitten molemmat ruiskut
300 mg:n annokseen tarvitaan
kaksi 150 mg:n ruiskua. Anna pistokset
peräjälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1554/001 2 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Adtralza 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adtralza 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
tralokinumab

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

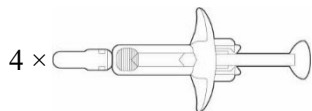
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg tralokinumabia 1 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

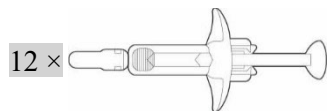
Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti (E262), etikkahappo (E260), natriumkloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos



Monipakkaus: 4 (kaksi 2 kpl:n pakkausta) esitäytettyä ruiskua



Monipakkaus: 12 (kuusi 2 kpl:n pakkausta) esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Vain kertakäyttöön

Ei saa ravistaa.

Avaa tästä

Vain monipakkauksessa, joka sisältää 4 (kaksi 2 kpl:n pakkausta) esitäytettyä ruiskua.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1554/002

Monipakkaus, joka sisältää 4 (2 × 2) esitäytettyä ruiskua

EU/1/21/1554/003

Monipakkaus, joka sisältää 12 (6 × 2) esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Adtralza 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adtralza 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
tralokinumab

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg tralokinumabia 1 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumasetaattitrihydraatti (E262), etikkahappo (E260), natriumkloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos



2 esitäytettyä ruiskua
Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ihon alle

Vain kertakäyttöön

Ei saa ravistaa.

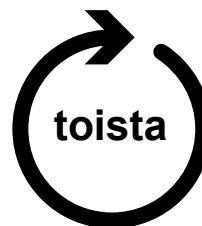
Avaa tästä

Painetaan kotelon kannen sisäpuolelle:

**Lue käyttöohjeet kokonaan läpi
ennen kuin pistät Adtralza-valmisteen**



Odota 30 minuuttia
Odota 30 minuuttia ennen
pistämistä, jotta esitäytetyt
ruiskut ehtivät saavuttaa
huoneenlämpötilan.



Käytä sitten molemmat ruiskut
300 mg:n annokseen tarvitaan
kaksi 150 mg:n ruiskua. Anna pistokset
peräjälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1554/002

Monipakkaus, joka sisältää 4 (2 × 2) esitäytettyä ruiskua

EU/1/21/1554/003

Monipakkaus, joka sisältää 12 (6 × 2) esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Adtralza 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Adtralza 150 mg inj.
tralokinumab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Adtralza 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku tralokinumabi (tralokinumab)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Adtralza on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Adtralza-valmistetta
3. Miten Adtralza-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Adtralza-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Adtralza on ja mihin sitä käytetään

Adtralza-valmisteen vaikuttava aine on tralokinumabi.

Tralokinumabi on monoklonaalinen vasta-aine (tietyn tyyppinen proteiini), joka estää IL-13-proteiinin toimintaa. IL-13-proteiinilla on suuri merkitys atooppisen ihottuman oireiden kehittyemisessä.

Adtralza-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman eli atooppisen ekseeman hoitoon. Adtralza-valmistetta voidaan käyttää samanaikaisesti iholle levitettävien ihottumalääkkeiden kanssa tai yksinään.

Adtralza-valmisteen käyttö atooppisen ihottuman hoitoon voi lievittää ihottumaa ja siihen liittyvää kutinaa ja ihon kipua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Adtralza-valmistetta

Älä käytä Adtralza-valmistetta

- jos olet allerginen tralokinumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos epäilet olevasi allerginen tai et ole varma, kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen Adtralza-valmisteen käyttöä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Adtralza-valmistetta.

Allergiset reaktiot

Lääkkeet voivat hyvin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita) ja vaikeita allergisia reaktioita eli anafylaksiaa. Sinun täytyy kiinnittää huomiota tällaisten reaktioiden merkkeihin (joita ovat esimerkiksi hengitysvaikeudet, kasvojen, suun ja kielen turpoaminen, pyörtäminen, huimaus, pyörrytyksen tunne (matalan verenpaineen aiheuttama), nokkosihottuma, kutina ja ihottuma) Adtralza-valmisteen käytön aikana.

Lopeta Adtralza-valmisteen käyttö ja käänny lääkärin puoleen tai hakeudu hoitoon välittömästi, jos huomaat mitä tahansa allergisen reaktion merkkejä. Tällaiset merkit on lueteltu kohdan 4 alussa.

Loisinfektiot suolistossa

Adtralza saattaa vähentää vastustuskykyä loisten aiheuttamille infektioille. Kaikki loisinfektiot on hoidettava ennen Adtralza-hoidon aloittamista. Kerro lääkärille, jos sinulla on ripulia, ilmavaivoja, vatsavaivoja, rasvaisia ulosteita tai nestehukkaa. Nämä voivat olla merkkejä loisinfektiosta. Kerro lääkärille, jos asut alueella, jossa tällaiset infektiot ovat yleisiä, tai jos aiot matkustaa tällaiselle alueelle.

Silmävaivat

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu uusia tai pahenevia silmävaivoja, kuten silmänsärkyä tai näkömuutoksia.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 12 vuoden ikäisille lapsille, sillä Adtralza-valmisteen turvallisuutta ja hyötyjä tässä ikäryhmässä ei vielä tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Adtralza

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai sinun on tarkoitus ottaa rokotus.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Adtralza-valmisteen vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tiedetä. Siksi on suositeltavaa välttää sen käyttöä raskauden aikana, ellei lääkäri kehota sinua käyttämään sitä.

Tarvittaessa päätät yhdessä lääkärin kanssa, imetätkö vai käytätkö Adtralza-valmistettä. Et voi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Adtralza ei todennäköisesti heikennä ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

Adtralza sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 150 mg eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Adtralza-valmistettä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg tralokinumabia.

Kuinka paljon Adtralza-valmistettä annetaan ja miten pitkään

Suosittelut annos- ja käyttöaika-ohjeet sairas- ja nuorille:

- Lääkäri päättää, kuinka paljon Adtralza-valmistettä tarvitset ja miten pitkään.

- Suositeltu ensimmäinen annos on 600 mg (neljä 150 mg:n pistosta), ja tämän jälkeen annetaan 300 mg (kaksi 150 mg:n pistosta) 2 viikon välein. Lääkkeen tehokkuudesta riippuen lääkäri voi päättää, että voit saada annoksen 4 viikon välein.

Adtralza annetaan pistoksena ihon alle (subkutaaninen injektio). Voit päättää yhdessä lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, voitko pistää Adtralza-valmisteen itse.

Ennen kuin voit pistää Adtralza-valmisteen itse, lääkärin tai hoitajan on opetettava sinulle, miten se tapahtuu. Myös sinua hoitava henkilö voi antaa sinulle Adtralza-pistokset asianmukaisen koulutuksen jälkeen.

Älä ravista ruiskua.

Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen kuin pistät Adtralza-valmistetta.

Jos käytät enemmän Adtralza-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi tai annos on annettu sinulle liian aikaisin, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Jos unohdat käyttää Adtralza-valmistetta

Jos unohdat pistää Adtralza-annoksen oikeaan aikaan, pistä se mahdollisimman pian. Tämän jälkeen seuraava annos pistetään tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Adtralza-valmisteen käytön

Älä lopeta Adtralza-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Adtralza voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita (yliherkkyysoireita), anafylaksia mukaan lukien. Niiden merkkejä voivat olla:

- hengitysvaikeudet
- kasvojen, suun ja kielen turpoaminen
- pyörtyminen, huimaus, pyöräytyksen tunne (matala verenpaine)
- nokkosihottuma
- kutina
- ihottuma

Lopeta Adtralza-valmisteen käyttö ja kerro lääkärille tai hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon, jos huomaat mitä tahansa allergisen reaktion merkkejä .

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- ylähengitystieinfektiot (eli flunssa ja kurkkukipu)

Yleiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- silmien punoitus ja kutina
- silmien infektio
- pistoskohdan reaktiot (eli punoitus, turvotus)

Melko harvinaiset (voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- silmätulehdus, joka voi aiheuttaa silmänsärkyä tai näön heikkenemistä

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Adtralza-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Ei saa jäätyä.

Adtralza-valmistetta voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 14 vuorokauden ajan. Säilytä alle 25 °C. Hävitä Adtralza, jos sitä ei käytetä 14 vuorokauden huoneenlämmössä säilytyksen aikana.

Jos sinun on otettava pakkaus pysyvästi pois jääkaapista, merkitse kyseinen päivämäärä pakkaukseen ja käytä Adtralza 14 vuorokauden kuluessa. Adtralza-valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin tänä aikana.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että se on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Adtralza sisältää

- Vaikuttava aine on tralokinumabi.
- Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg tralokinumabia 1 ml:ssa injektioneestettä.
- Muut aineet ovat natriumasetaattitrihydraatti (E262), etikkahappo (E260), natriumkloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaukset

Adtralza on kirkas tai läpikuultava, väritön tai vaaleankeltainen liuos lasisessa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on neulansuojus.

Adtralza-valmistetta on saatavilla 2 esitäytetyn ruiskun pakkauksissa tai monipakkauksissa, joissa on 4 (kaksi 2 kpl:n pakkausta) tai 12 (kuusi 2 kpl:n pakkausta) esitäytettyä ruiskua.

Kaikkia pakkaukokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +420 225 992 272

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

Remedia d.o.o
Tel: +385 1 3778 770

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 439 6132

Malta

E.J. Busuttill Ltd
Tel: +356 2144 7184, ext. 125

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

Medical Intertrade d.o.o.
Tel: +386 1 2529113

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 5939 6236

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

**Käyttöohjeet ja Adtralza-valmisteen pistämisohteet ovat tämän pakkausselosteen
kääntöpuolella.**

Käyttöohjeet
Adtralza
tralokinumabi (tralokinumab)
Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Lue nämä ohjeet ennen kuin aloitat esitäytettyjen Adtralza-ruiskujen käytön ja aina, kun saat uuden pakkauksen. Käyttöohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Keskustele terveydentilastasi ja hoidostasi myös terveydenhuollon ammattilaisen kanssa.

Säilytä nämä käyttöohjeet, jotta voit lukea ne tarvittaessa uudelleen.

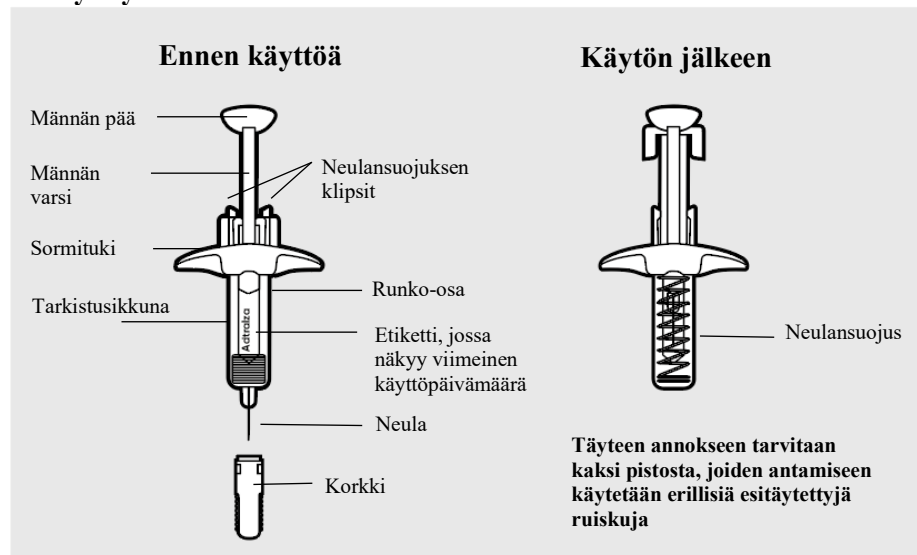
Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg tralokinumabia.
Esitäytetyt Adtralza-ruiskut on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

TÄRKEÄÄ TIETOA

Mitä sinun on tärkeää tietää, ennen kuin pistät Adtralza-valmistetta

- Ennen kuin pistät Adtralza-valmistetta ensimmäisen kerran itse, terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle, miten Adtralza valmistellaan ja pistetään esitäytetyillä ruiskuilla.
- **Älä** pistä Adtralza-valmistetta, ennen kuin sinulle on näytetty, miten se pistetään oikein.
- Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Adtralza pistetään oikein.
- **Täyteen annokseen tarvitaan kaksi Adtralza-pistosta (yksi pistossarja). On suositeltavaa antaa pistossarjat aina eri kohtaan.**
- Esitäytetyissä Adtralza-ruiskuissa on neulansuojus, joka peittää neulan automaattisesti sen jälkeen, kun pistos on annettu.
- **Älä** poista korkkia, ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- **Älä** anna kenenkään toisen käyttää esitäytettyjä Adtralza-ruiskujasi, äläkä käytä niitä uudelleen.

Esitäytetyn Adtralza-ruiskun osat:



Adtralza-valmisteen säilyttäminen

- **Ei lasten ulottuville eikä näkyville.**
- Säilytä esitäytetyt Adtralza-ruiskut jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa.
- Säilytä esitäytetyt Adtralza-ruiskut alkuperäispakkauksessa ja valolta suojassa, kunnes olet valmis käyttämään niitä.
- **Älä** anna esitäytettyjen Adtralza-ruiskujen jäätyä. **Älä** käytä lääkettä, jos ruiskut ovat päässeet jäätymään.
- Adtralza-valmistetta voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 14 vuorokauden ajan. Jos pakkaus otetaan pysyvästi pois jääkaapista, merkitse

kyseinen päivämäärä pakkaukseen ja käytä Adtralza 14 vuorokauden kuluessa. Hävitä ruiskut, jos ne ovat olleet poissa jääkaapista yli 14 vuorokauden ajan.

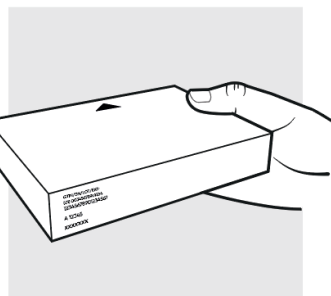
Vaihe 1: Adtralza-pistoksen valmistelu



1a: Kerää tarvikkeet, joita tarvitset pistoksen antamiseen

Jokaista Adtralza-annosta varten tarvitaan:

- puhdas, hyvin valaistu työtaso, kuten pöytä
- Adtralza-pakkaus, joka sisältää 2 esitäytettyä Adtralza-ruiskua
- desinfiointipyyhe (ei mukana pakkauksessa)
- puhtaita harsotaitoksia tai vanupalloja (ei mukana pakkauksessa)
- terävälle jätteelle tarkoitettu pistonkestävä säiliö (ei mukana pakkauksessa).



1b: Ota esitäytettyjen Adtralza-ruiskujen pakkaus pois jääkaapista

- Tarkista pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP). Älä käytä valmistetta, jos pakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.
- Tarkista, että Adtralza-pakkauksen sinetti on ehjä. Älä käytä esitäytettyjä Adtralza-ruiskuja, jos pakkauksen sinetti on rikkoutunut.

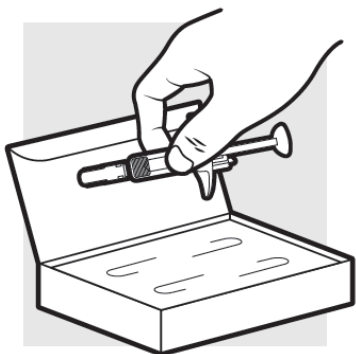
Älä käytä esitäytettyjä Adtralza-ruiskuja, jos niitä on säilytetty huoneenlämmössä yli 14 vuorokauden ajan.



1c: Anna esitäytettyjen Adtralza-ruiskujen lämmetä huoneenlämpötilaan

Aseta Adtralza-pakkaus työtasolle ja odota 30 minuuttia ennen Adtralza-valmisteen pistämistä, jotta esitäytetyt ruiskut ehtivät saavuttaa huoneenlämpötilan (20–25 °C). Tämä auttaa tekemään Adtralza-valmisteen pistämisestä miellyttävämpää.

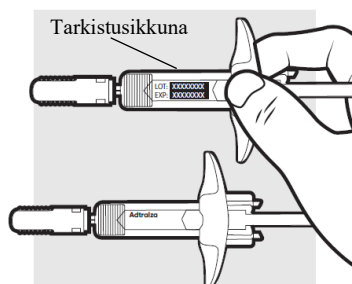
- **Älä** lämmitä esitäytettyjä ruiskuja millään tavalla.
- **Älä** ravista ruiskuja.
- **Älä** irrota esitäytettyjen ruiskujen korkkeja ennen kuin olet päässyt vaiheeseen 3 ja olet valmis pistämään.
- **Älä** laita ruiskuja takaisin jääkaappiin sen jälkeen, kun ne ovat saavuttaneet huoneenlämpötilan.



1d: Ota esitäytetyt Adtralza-ruiskut pakkauksesta

Ota 2 esitäytettyä Adtralza-ruiskua pakkauksesta yksi kerrallaan tarttumalla esitäytetyn Adtralza-ruiskun runko-osaan (ei männän varteen).

- **Älä** koske neulansuojuksen klipseihin, jotta neulansuojus ei laukea liian aikaisin.
- **Älä** irrota esitäytettyjen ruiskujen korkkeja ennen kuin olet päässyt vaiheeseen 3 ja olet valmis pistämään.



1e: Tarkista molemmat esitäytetyt Adtralza-ruiskut

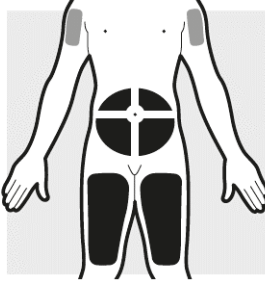
- Varmista, että etiketeissä lukee oikean lääkkeen nimi, Adtralza.
- Tarkista ruiskuihin merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä.
- Tarkista lääkkeen ulkonäkö tarkistusikkunoista. Ruiskuissa olevan lääkkeen pitäisi olla kirkasta tai läpikuultavaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista.
- Älä käytä esitäytettyjä Adtralza-ruiskuja, jos:
 - ruiskujen viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu

- lääke on sameaa, värjäytynyttä tai siinä näkyy hiukkasia
- esitäytetyt ruiskut näyttävät vahingoittuneilta tai ovat pudonneet.

Jos et voi käyttää ruiskuja, hävitä ne pistonkestävään säiliöön ja käytä uusia ruiskuja.

- Saatat nähdä nesteessä pieniä ilmakuplia. Se on normaalia. Sinun ei tarvitse tehdä asialle mitään.

Vaihe 2: Pistoskohdan valitseminen ja valmistelu



- Vain potilasta hoitava henkilö saa pistää
- Potilas tai potilasta hoitava henkilö saa pistää

2a: Valitse pistoskohta

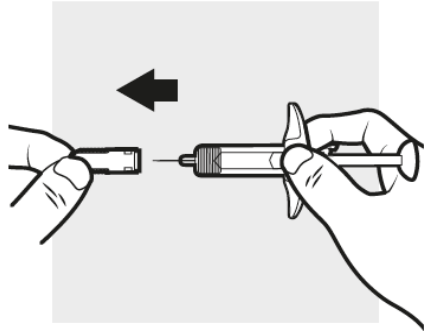
- Voit pistää seuraaviin kohtiin:
 - vatsan alueelle
 - reisiin
 - olkavarteen. Jos pistokset annetaan olkavarteen, sinua hoitavan henkilön on annettava ne sinulle.
- **Älä** anna pistoksia alueille, joilla on ihon aristusta, mustelmia, hilseilyä, arpia, ihovaurioita, kovettumia tai ihottumaa.
- **Älä** anna pistoksia alle 5 cm:n etäisyydelle navasta.



2b: Pese kädet ja valmistele ihoalue

- Pese kädet vedellä ja saippualla.
- Puhdista kahden pistoksen pistoskohta desinfiointipyyhkeellä pyörivällä liikkeellä.
 - Anna ihon kuivua täysin.
 - **Älä** puhalla tai kosketa puhdistamaasi ihoaluetta ennen pistämistä.

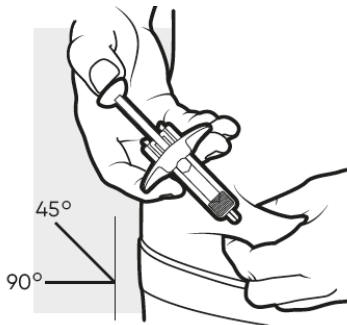
Vaihe 3: Adtralza-valmisteen pistäminen



3a: Irrota Adtralza-ruiskun korkki

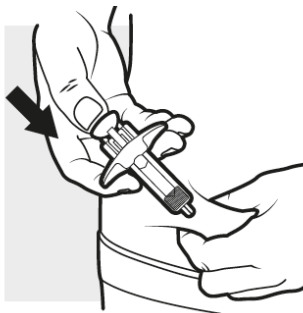
Pidä esitäytettyä Adtralza-ruiskua toisessa kädessä. Vedä korkki suoraan irti toisella kädellä ja laita se pistonkestävään säiliöön.

- **Älä yritä laittaa esitäytetyn Adtralza-ruiskun korkkia takaisin paikoilleen.**
- **Älä** pidä kiinni männän varresta tai männän päästä, kun irrotat korkin.
- Neulan kärjessä voi näkyä tippa nestettä. Se on normaalia.
- **Älä** koske neulaan tai päästä sitä kosketuksiin minkään pinnan kanssa.



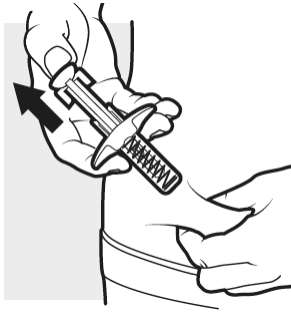
3b: Työnnä neula ihoon

Nipistä puhdistamasi pistoskohdan iho poimulle toisella kädellä. Työnnä toisella kädellä neula kokonaan ihopoimun sisään 45–90 asteen kulmassa.



3c: Pistä lääke

Paina mäntä peukalolla pohjaan asti. Koko lääkeannos on pistetty, kun mäntä ei mene enää pidemmälle.



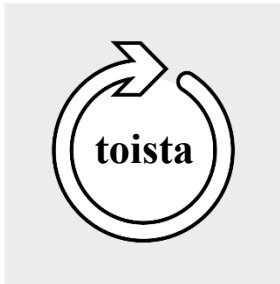
3d: Vapauta ja poista

Nosta peukalo ylös, jolloin mäntä vapautuu. Neula vetäytyy automaattisesti ruiskun runko-osan sisään ja lukittuu paikoilleen.

- Paina pistoskohtaa kuivalla vanupallolla tai harsotaitoksella muutaman sekunnin ajan. Älä hiero pistoskohtaa. Voit tarvittaessa kiinnittää pistoskohtaan pienen laastarin.
- Pistoskohdassa voi näkyä hieman verta tai nestettä. Se on normaalia.

Hävitä käytetty esitäytetty Adtralza-ruisku pistonkestävään säiliöön. **Ks. vaihe 5 "Adtralza-valmisteen hävittäminen".**

Vaihe 4: Toisen pistoksen antaminen



Sinulle määrättyyn täyteen annokseen tarvitaan vielä toinen pistos. Ota uusi esitäytetty Adtralza-ruisku ja toista vaiheet 3 ja 5.

Huomautus

Varmista, että annat **toisen pistoksen** samalle alueelle, mutta vähintään 3 cm:n päähän ensimmäisestä pistoksesta.

Vaihe 5: Adtralza-valmisteen hävittäminen



- Laita käytetyt esitäytetyt Adtralza-ruiskut pistonkestävään säiliöön välittömästi käytön jälkeen.
 - **Älä** hävitä esitäytettyjä Adtralza-ruiskuja talousjätteen mukana.
- Jos sinulla ei ole pistonkestävää säiliötä, voit käyttää astiaa, joka:
 - on valmistettu kovamuovista
 - voidaan sulkea tiiviisti pistonkestävällä kannella siten, ettei terävä sisältö pääse ulos
 - pysyy käytön aikana vakaasti pystyasennossa

- ei vuoda, ja
- on asianmukaisesti merkitty vaarallista jätettä sisältäväksi.
- Kun pistonkestävä säiliö on lähes täynnä, hävitä se paikallisten ohjeiden mukaisesti.
- **Älä** kierrätä käytettyä pistonkestävää säiliötä.