

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Adtralza 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg tralokinumaba u 1 ml otopine (150 mg/ml).

Tralokinumab se proizvodi u stanicama mišjeg mijeloma tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina, pH 5,5 i osmolarnost približno 280 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Adtralza indiciran je za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti zdravstveni radnici koji imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

Doziranje

Preporučena doza tralokinumaba za odrasle bolesnike početna je doza od 600 mg (četiri injekcije od 150 mg), nakon koje slijedi doza od 300 mg (dvije injekcije od 150 mg) primijenjena svaka dva tjedna kao supkutana injekcija.

Prema odluci liječnika koji propisuje terapiju, primjena doze svaka četiri tjedna može se razmotriti za bolesnike u kojih se postigne zdrava ili gotovo zdrava koža nakon 16 tjedana liječenja. Vjerojatnost održavanja kože zdravom ili gotovo zdravom može biti manja uz primjenu doze svaka četiri tjedna (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika u kojih nije došlo do odgovora nakon 16 tjedana liječenja. U nekih bolesnika s početnim djelomičnim odgovorom naknadno može doći do poboljšanja ako se liječenje svaki drugi tjedan nastavi nakon 16 tjedana.

Tralokinumab se može koristiti s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Primjena topikalnih kortikosteroida, kada je to prikladno, može pružiti dodatni učinak cjelokupnoj djelotvornosti tralokinumaba (vidjeti dio 5.1). Topikalni inhibitori kalcineurina mogu se koristiti, ali ih je potrebno

ograničiti samo za problematična područja, primjerice za lice, vrat, intertriginozna i genitalna područja.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, mora se primijeniti što je prije moguće. Nakon toga, doziranje se mora nastaviti u redovito zakazano vrijeme.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagođavati dozu za starije bolesnike (vidjeti dio 5.2). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika u dobi od > 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Velika tjelesna težina

U bolesnika velike tjelesne težine (> 100 kg), koji postignu zdravu ili gotovo zdravu kožu nakon 16 tjedana liječenja, smanjivanje učestalosti doziranja na svaki četvrti tjedan može biti neprikladno (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tralokinumaba u djece u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Supkutano.

Napunjena štrcaljka ne smije se tresti. Nakon što se izvade iz hladnjaka, napunjene štrcaljke potrebno je ostaviti najmanje 30 minuta da dosegnu sobnu temperaturu prije ubrizgavanja.

Tralokinumab se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro ili abdomen, osim u područje 5 cm oko pupka. Ako netko drugi primjenjuje injekciju, može se koristiti i nadlaktica.

Za početnu dozu od 600 mg, potrebno je primijeniti četiri injekcije tralokinumaba od 150 mg uzastopno na različita mjesta injekcije.

Preporučuje se mijenjati mjesto injekcije pri svakoj dozi. Tralokinumab se ne smije ubrizgavati u kožu koja je osjetljiva, oštećena ili ima modrice ili ožiljke.

Bolesnik može sam ubrizgavati tralokinumab ili njegovatelj bolesnika može primjenjivati tralokinumab ako zdravstveni radnik utvrdi da je to primjereno. Prije primjene tralokinumaba, potrebno je obučiti bolesnika i/ili njegovatelja kako primijeniti lijek. Detaljne upute za uporabu navedene su na kraju upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

U slučaju pojave sistemske reakcije preosjetljivosti (trenutne ili odgođene), mora se prekinuti primjena tralokinumaba i započeti odgovarajuća terapija.

Konjunktivitis

Bolesnici liječeni tralokinumabom koji dobiju konjunktivitis koji se ne izliječi standardnim liječenjem moraju se podvrgnuti oftalmološkom pregledu (vidjeti dio 4.8).

Infekcija helmintom

Bolesnici s poznatim infekcijama helmintom bili su izuzeti iz sudjelovanja u kliničkim ispitivanjima. Nije poznato utječe li tralokinumab na imunski odgovor protiv infekcija helmintom inhibicijom IL-13 signalizacije.

Bolesnici s postojećim infekcijama helmintom moraju se liječiti prije početka liječenja tralokinumabom. Ako se bolesnici inficiraju tijekom primanja tralokinumaba i nema odgovora na liječenje antihelminticima, liječenje tralokinumabom mora se prekinuti dok se infekcija ne izliječi.

Cijepljenja

Živa i živa atenuirana cjepiva ne smiju se primjenjivati istodobno s tralokinumabom jer klinička sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene. Procijenjeni su imunski odgovori na neživo cjepivo protiv tetanusa i meningokoka (vidjeti dio 4.5). Prije liječenja tralokinumabom preporučuje se izvršiti potrebna cijepljenja bolesnika živim i živim atenuiranim cjepivima u skladu s važećim smjernicama za imunizaciju.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 150 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene tralokinumaba sa živim i živim atenuiranim cjepivima nisu ispitivane.

Imunski odgovori na neživa cjepiva procijenjeni su u ispitivanju u kojem su odrasli bolesnici s atopijskim dermatitisom liječeni početnom dozom od 600 mg (četiri injekcije od 150 mg) nakon čega je slijedilo 300 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Nakon 12 tjedana primjene tralokinumaba, bolesnici su cijepljeni kombiniranim cjepivom protiv tetanusa, difterije i acelularnog pertusisa i cjepivom protiv meningokoka te su imunski odgovori procijenjeni nakon 4 tjedna. Odgovori protutijela na cjepivo protiv tetanusa i cjepivo protiv meningokoka bili su slični u bolesnika liječenih tralokinumabom i bolesnika koji su primili placebo. U ispitivanju nisu uočene nikakve štetne interakcije između neživih cjepiva i tralokinumaba. Stoga, bolesnici koji primaju tralokinumab smiju istodobno primiti inaktivirana ili neživa cjepiva.

Za informacije o živim i živim atenuiranim cjepivima vidjeti dio 4.4.

Učinci tralokinumaba na farmakokinetiku supstrata CYP enzima nisu ispitivani.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni tralokinumaba u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka tralokinumaba tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tralokinumab u majčino mlijeko ni apsorbira li se sistemski nakon gutanja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje tralokinumabom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakav učinak na muške i ženske reproduktivne organe, na broj spermija, njihovu pokretljivost i morfologiju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tralokinumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su infekcije gornjih dišnih putova (23,4%; uglavnom prijavljene kao obična prehlada), reakcije na mjestu injekcije (7,2%), konjunktivitis (5,4%) i alergijski konjunktivitis (2,0%).

Tablični prikaz nuspojava

Prema objedinjenim podacima iz 5 randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja na bolesnicima s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3, ispitivanje provedeno radi određivanja doze i ispitivanje odgovora na cjepivo), 1991 ispitanik bio je liječen supkutanom injekcijama tralokinumaba, s istodobnim topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Ukupno 807 bolesnika bilo je liječeno tralokinumabom najmanje 1 godinu.

U Tablici 1 navedene su nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti pomoću sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalosti se temelje na početnom razdoblju liječenja do 16 tjedana prema objedinjenim podacima iz 5 ispitivanja u populaciji s atopijskim dermatitisom.

Tablica 1: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često često	infekcije gornjih dišnih putova konjunktivitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	eozinofilija
Poremećaji oka	često manje često	alergijski konjunktivitis keratitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	reakcije na mjestu injekcije

Dugoročna sigurnost tralokinumaba procijenjena je u 2 ispitivanja monoterapije do 52 tjedna i u 1 kombinacijskom ispitivanju s topikalnim kortikosteroidima do 32 tjedna. Sigurnosni profil tralokinumaba do 52. i 32. tjedna bio je u skladu sa sigurnosnim profilom uočenim do 16. tjedna.

Opis odabranih nuspojava

Konjunktivitis i povezani događaji

Prema objedinjenim podacima iz 5 ispitivanja, u početnom razdoblju liječenja do 16 tjedana konjunktivitis se javio češće u bolesnika s atopijskim dermatitisom koji su primali tralokinumab (5,4%) u usporedbi s placebom (1,9%). Konjunktivitis je prijavljen s većom učestalošću u bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom u usporedbi s ispitanicima s umjerenim atopijskim dermatitisom i u skupini liječenoj tralokinumabom (6,0 u odnosu na 3,3%; početno razdoblje liječenja) i u skupini koja je primala placebo (2,2 u odnosu na 0,8%; početno razdoblje liječenja). Većina bolesnika oporavila se ili se oporavljala tijekom razdoblja liječenja.

Keratitis je bio prijavljen u 0,5% ispitanika liječenih tralokinumabom tijekom početnog razdoblja liječenja. Od toga je pola klasificirano kao keratokonjunktivitis, nijedan slučaj nije bio ozbiljan, slučajevi su bili blagi ili umjereni te nijedan nije doveo do prekida liječenja.

Eozinofilija

Prema objedinjenim podacima iz 5 ispitivanja, tijekom početnog razdoblja liječenja do 16 tjedana nuspojave eozinofilije prijavljene su u 1,3% bolesnika liječenih tralokinumabom i u 0,3% bolesnika koji su primali placebo. Bolesnici liječeni tralokinumabom imali su veću srednju vrijednost početnog porasta od početne vrijednosti u broju eozinofila u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Eozinofilija (≥ 5000 stanica/ μl) je bila izmjerena u 1,2 % bolesnika liječenih tralokinumabom i u 0,3% bolesnika koji su primali placebo u početnom razdoblju liječenja. No, povećanje u bolesnika liječenih tralokinumabom bilo je prolazno i srednja vrijednost broja eozinofila vratila se na početnu vrijednost u nastavku liječenja. Sigurnosni profil ispitanika s eozinofilijom bio je usporediv sa sigurnosnim profilom svih ispitanika.

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum prijavljen je u 0,3% ispitanika liječenih tralokinumabom i u 1,5% ispitanika u skupini koja je primala placebo u početnom razdoblju liječenja do 16 tjedana prema objedinjenim podacima iz 5 ispitivanja atopijskog dermatitisa. Kroz sva razdoblja liječenja u objedinjenim podacima iz 5 ispitivanja, nijedan događaj herpetičkog ekcema prijavljen u skupini liječenoj tralokinumabom nije bio ozbiljan, nijedan nije bio težak, a jedan je događaj doveo do trajnog prekida liječenja.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost tralokinumaba.

Odgovori protutijela na lijek nisu povezani ni s kakvim učinkom na izloženost, sigurnost ili djelotvornost tralokinumaba.

U ispitivanju ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 i ispitivanju odgovora na cjepivo, incidencija protutijela na lijek do 16 tjedana bila je 1,4% za bolesnike liječene tralokinumabom i 1,3% za bolesnike koji su primali placebo; neutralizirajuća protutijela uočena su u 0,1% bolesnika liječenih tralokinumabom i 0,2% bolesnika koji su primali placebo.

Tijekom cijelog razdoblja ispitivanja, incidencija protutijela na lijek za ispitanike koji su primili tralokinumab bila je 4,6%; 0,9% imalo je trajno prisutna protutijela na lijek, a 1,0% imalo je neutralizirajuća protutijela.

Reakcije na mjestu injekcije

Prema objedinjenim podacima iz 5 ispitivanja u početnom razdoblju liječenja do 16 tjedana reakcije na mjestu injekcije (uključujući bol i crvenilo) javile su se češće u bolesnika koji su primali tralokinumab (7,2%) u usporedbi s placebo (3,0%). Kroz sva razdoblja liječenja u 5 ispitivanja atopijskog dermatitisa, velika većina (99%) reakcija na mjestu injekcije bile su blage ili umjerene težine, a nekoliko bolesnika (<1%) prekinulo je liječenje tralokinumabom. Većina prijavljenih reakcija na mjestu ubrizgavanja kratko su trajale, s približno 76% tih događaja koji su se povukli unutar 1 do 5 dana.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ne postoji poseban način liječenja predoziranja tralokinumabom. U kliničkim ispitivanjima s tralokinumabom, utvrđeno je da se dobro podnose pojedinačne intravenske doze do 30 mg/kg i višestruke supkutane doze od 600 mg svaka 2 tjedna tijekom 12 tjedana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za dermatitis, isključujući kortikosteroide, ATK oznaka: D11AH07.

Mehanizam djelovanja

Tralokinumab je potpuno ljudsko IgG4 monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na citokin tipa 2 interleukin-13 (IL-13) i inhibira njegovu reakciju s receptorima za IL-13. Tralokinumab neutralizira biološku aktivnost IL-13 blokiranjem njegove interakcije s receptorskim kompleksom IL-13R α 1/IL-4R α . IL-13 je glavni pokretač ljudske upalne bolesti tipa 2, poput atopijskog dermatitisa, a inhibiranje puta IL-13 tralokinumabom u bolesnika smanjuje mnoge medijatore upale tipa 2.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima, liječenje tralokinumabom rezultiralo je smanjenim razinama biomarkera upale tipa 2, kako u koži s lezijama (CCL17, CCL18 i CCL26), tako i u krvi (CCL17, periostin i IgE). U koži s lezijama, liječenje tralokinumabom rezultiralo je također reduciranom debljinom epidermisa i povišenjem markera cjelovitosti epitelne barijere (lorikrin). Bolesnici liječeni tralokinumabom postigli su više nego 10-struku redukciju kolonizacije kože sa *Staphylococcus aureus*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost tralokinumaba u monoterapiji i s istodobnim topikalnim kortikosteroidima bile su procijenjene u tri pivotalna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3) na 1976 bolesnika u dobi od 18 godina i više s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom definiranim općom ocjenom ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA) 3 ili 4 (umjeren ili teški), indeksom proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) ≥ 16 na početku ispitivanja i minimalnom zahvaćenošću površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) $\geq 10\%$. Podobni bolesnici uključeni u tri ispitivanja ranije su imali neadekvatan odgovor na topikalne lijekove.

U sva tri ispitivanja, bolesnici su primali: 1) početnu dozu od 600 mg tralokinumaba (četiri injekcije od 150 mg) 1. dana, nakon čega su dobili 300 mg svaka dva tjedna do 16. tjedna ili 2) odgovarajući placebo. U ispitivanju ECZTRA 3, bolesnici su primili istodobne topikalne kortikosteroide na aktivnim lezijama prema potrebi. Tralokinumab se primjenjivao supkutanom (s.c.) injekcijom u svim ispitivanjima.

U ispitivanjima ECZTRA 1 i ECZTRA 2, za procjenu održavanja odgovora, bolesnici koji su imali odgovor na početno 16-tjedno liječenje tralokinumabom (tj. postigli su IGA 0 ili 1 ili EASI-75) bili su ponovno randomizirani u skupinu koja je primala: 1) tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna ili 2) tralokinumab 300 mg svaka 4 tjedna (izmjena tralokinumaba 300 mg i placeba svaka 2 tjedna) ili 3) placebo svaka 2 tjedna do 52 tjedna. Glavne mjere ishoda za procjenu održavanja odgovora bili su IGA 0 ili 1 i EASI-75 u 52. tjednu. Bolesnici s odgovorom na početno 16-tjedno liječenje placebom nastavili su primati placebo. Ispitanici koji nisu postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 u 16. tjednu i ispitanici koji nisu održali odgovor tijekom razdoblja održavanja bili su premješteni u otvoreno liječenje tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna s izbornim korištenjem topikalnih kortikosteroida. Ispitivanja su imala razdoblja liječenja od 52 tjedna.

U ispitivanju ECZTRA 3, bolesnici koji su imali odgovor na početno 16-tjedno liječenje tralokinumabom + topikalnim kortikosteroidima (tj. postigli su IGA 0 ili 1 ili EASI-75) bili su ponovno randomizirani u skupinu koja je primala: 1) tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna + topikalne kortikosteroide ili 2) tralokinumab 300 mg svaka 4 tjedna + topikalne kortikosteroide (izmjena tralokinumaba 300 mg i placeba svaka 2 tjedna) do 32 tjedna. Glavne mjere ishoda za procjenu održavanja odgovora bili su IGA 0 ili 1 i EASI-75 u 32. tjednu. Bolesnici s odgovorom na početno 16-tjedno liječenje placebom + topikalnim kortikosteroidima nastavili su primati placebo + topikalne kortikosteroide. Bolesnici koji u 16. tjednu nisu postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 nastavili su liječenje tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna + topikalnim kortikosteroidima, bez obzira na početno liječenje. Ispitivanje je imalo razdoblje liječenja od 32 tjedna.

U ispitivanje ECZTRA 1 bilo je uključeno 802 bolesnika (199 ih je primalo placebo, 603 tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna).

U ispitivanje ECZTRA 2 bilo je uključeno 794 bolesnika (201 je primao placebo, 593 tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna).

U ispitivanje ECZTRA 3 bilo je uključeno 380 bolesnika (127 je primalo placebo + topikalne kortikosteroide, 253 tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna + topikalne kortikosteroide).

Mjere ishoda

U sva tri pivotalna ispitivanja, primarne mjere ishoda bile su postizanje IGA 0 ili 1 ("čisto" ili "gotovo čisto") i smanjenje od najmanje 75% u indeksu EASI (EASI-75) od početne vrijednosti u 16. tjednu. Sekundarne mjere ishoda uključivale su smanjenje svrbeža, definirano poboljšanjem u najmanje 4 točke prema numeričkoj skali ocjene najgoreg dnevnog pruritusa (engl. *Numeric Rating Scale*, NRS) od početne vrijednosti do 16. tjedna, smanjenje ocjene na skali atopijskog dermatitisa (engl. *SCORing Atopic Dermatitis*, SCORAD) od početne vrijednosti do 16. tjedna i promjenu od osnovne vrijednosti do 16. tjedna u indeksu dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI). Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su smanjenje od najmanje 50% i 90% za EASI (EASI-50, odnosno EASI-90) i smanjenje ocjene najgoreg dnevnog pruritusa (tjedni prosjek) od početne vrijednosti do 16. tjedna. Ostale mjere ishoda uključivale su promjenu od početne vrijednosti

do 16. tjedna u mjerenju ekcema prilagođenom bolesniku (engl. *Patient Oriented Eczema Measure*, POEM), poboljšanje u najmanje 4 točke za POEM i u ocjeni spavanja povezanoj s ekcemom.

Početne karakteristike

U ispitivanjima monoterapije (ECZTRA 1 i ECZTRA 2), u svim skupinama liječenja, srednja vrijednost dobi bila je 37,8 godina, 5,0% bolesnika imalo je 65 godina ili više, srednja vrijednost težine bila je 76,0 kg, 40,7% bile su žene, 66,5% bijelci, 22,9% azijati i 7,5% crnci. U tim ispitivanjima, 49,9% bolesnika imalo je početnu IGA ocjenu 3 (umjereni atopijski dermatitis), 49,7% bolesnika imalo je početnu IGA ocjenu 4 (teški atopijski dermatitis), a 42,5% bolesnika primilo je prethodne sistemske imunosupresive (ciklosporin, metotreksat, azatioprin i mikofenolat). Srednja vrijednost početne ocjene EASI bila je 32,3, srednja vrijednost početne ocjene najgoreg dnevnog pruritusa bila je 7,8, srednja vrijednost početne ocjene DLQI bila je 17,3, srednja vrijednost početne ocjene SCORAD bila je 70,4, srednja vrijednost početne ocjene POEM bila je 22,8, a srednje vrijednosti početne ocjene fizičkih i mentalnih komponenti za SF-36 bile su 43,4 odnosno 44,3.

U ispitivanjima istodobne primjene topikalnih kortikosteroida (ECZTRA 3), u obje skupine liječenja, srednja vrijednost dobi bila je 39,1 godina, 6,3% bolesnika imalo je 65 godina ili više, srednja vrijednost težine bila je 79,4 kg, 45,0% bile su žene, 75,8% bijelci, 10,8% azijati, a 9,2% crnci. U tom ispitivanju, 53,2% bolesnika imalo je početnu IGA ocjenu 3; 46,3% bolesnika imalo je početnu IGA ocjenu 4; a 39,2% bolesnika primilo je prethodne sistemske imunosupresive. Srednja vrijednost početne ocjene EASI bila je 29,4, vrijednost početne ocjene najgoreg dnevnog pruritusa bila je 7,7, srednja vrijednost početne ocjene DLQI bila je 17,5, srednja vrijednost početne ocjene SCORAD bila je 67,6, srednja vrijednost početne ocjene POEM bila je 22,3.

Klinički odgovor

Početno razdoblje liječenja 0-16 tjedana ispitivanja monoterapije (ECZTRA 1 i ECZTRA 2)

U ispitivanjima ECZTRA 1 i ECZTRA 2, od početne vrijednosti do 16. tjedna, značajno veći udio bolesnika koji je bio randomiziran i primao je dozu tralokinumaba postigao je IGA 0 ili 1, EASI-75 i/ili poboljšanje ≥ 4 točke u ocjeni najgoreg dnevnog pruritusa u usporedbi s placebom (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti monoterapije tralokinumabom u 16. tjednu u ispitivanju ECZTRA 1 i ECZTRA 2 (FAS)

Monoterapija				
	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	16. tjedan		16. tjedan	
	Placebo	Tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna	Placebo	Tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna
Broj randomiziranih i liječenih bolesnika (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 ili 1, % bolesnika s odgovorom ^{a,b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^{a)}	21,3	41,6 ^{§,e)}	20,4	49,9 ^{§,e}
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, LS promjena srednje vrijednosti od početne vrijednosti (\pm SE) ^{c)}	-17,2 (\pm 1,98)	-24,9 [§] (\pm 1,23)	-13,8 (\pm 2,00)	-26,9 [§] (\pm 1,06)
Ocjena pruritusa (poboljšanje u \geq 4 točke, % bolesnika s odgovorom) ^{a,d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, LS promjena srednje vrijednosti od početne vrijednosti (\pm SE) ^{e)}	-5,7 (\pm 0,63)	-7,5 [#] (\pm 0,41)	-5,2 (\pm 0,68)	-8,6 [§] (\pm 0,36)

LS=metoda najmanjih kvadrata (engl. *least squares*); SE=standardna pogreška (engl. *standard error*), FAS: set potpune analize (engl. *Full Analysis Set*) – uključuje sve bolesnike randomizirane i liječene dozom lijeka U slučaju potrebe kontrole nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa, bolesnicima je bilo dopušteno da prime terapiju za hitno ublažavanje simptoma prema odluci ispitivača.

- a) Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili oni za koje su nedostajali podaci, smatrani su bolesnicima bez odgovora.
b) Bolesnik s odgovorom definiran je kao bolesnik s ocjenom IGA 0 ili 1 ("čisto" ili "skoro čisto" na ljestvici 0-4 IGA).
c) Podaci nakon uvođenja lijeka za hitno ublažavanje simptoma ili trajnog prekida liječenja smatrani su nedostajući. Višestruka imputacija nedostajućih podataka na temelju placeba.
d) Postotak se izračunava u odnosu na broj ispitanika s početnom vrijednošću > 4.
e) Nije prilagođeno za višestrukost.

*p<0,05, #p<0,01, §p<0,001.

U oba ispitivanja monoterapije (ECZTRA 1 i ECZTRA 2), tralokinumab je smanjio svrbež, mjereno postotkom promjene od početne vrijednosti za najgori dnevni pruritus, već u 1. tjednu u odnosu na placebo. Smanjenje svrbeža opaženo je paralelno s poboljšanjima objektivnih znakova i simptoma atopijskog dermatitisa i kvalitete života.

U ta dva ispitivanja, manje bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala lijek Adtralza 300 mg svaka 2 tjedna trebalo je terapiju za hitno ublažavanje simptoma (topikalni kortikosteroidi, sistemski kortikosteroidi, nesteroidni imunosupresivi) u usporedbi s bolesnicima koji su randomizirani u skupinu za placebo (29,3% u odnosu na 45,3%, u oba ispitivanja). Primjena terapije za hitno ublažavanje simptoma bila je veća ako su bolesnici imali teški atopijski dermatitis na početku (39,3% pri liječenju tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna u odnosu na 56,7% u skupini placeba).

Ispitivanja monoterapije (ECZTRA 1 i ECZTRA 2) – razdoblje održavanja (tjedan 16 – 52)

Za procjenu održavanja odgovora, 185 ispitanika iz ispitivanja ECZTRA 1 i 227 ispitanika iz ispitivanja ECZTRA 2 liječenih tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna tijekom 16 tjedana koji su postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 u 16. tjednu bilo je ponovno randomizirano u dodatno 36-tjedno liječenje: 1) dozom od 300 mg tralokinumaba svaka dva tjedna ili 2) izmjenom doze tralokinumaba 300 mg i placeba svaka 2 tjedna (tralokinumab svaka 4 tjedna) ili 3) placebo svaka 2 tjedna, u kumulativnom 52-tjednom terapijskom ispitivanju. Stope odgovora (IGA 0/1 ili EASI-75) u 52. tjednu u objedinjenim podacima za monoterapiju bile su 56,2% i 50% za tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna odnosno tralokinumab 300 mg svaka 4 tjedna među ispitanicima koji su postigli klinički odgovor u 16. tjednu.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti (IGA 0 ili 1 ili EASI-75) u 52. tjednu za ispitanike s odgovorom na tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna u 16. tjednu

Ocjena u 52. tjednu	ECZTRA 1 16. – 52. tjedan režima liječenja ^{e)}			ECZTRA 2 16. – 52. tjedan režima liječenja ^{e)}		
	Tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna	Tralokinumab 300 mg svaka 4 tjedna	Placebo	Tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna	Tralokinumab 300 mg svaka 4 tjedna	Placebo
IGA 0/1 ^{a)} % s odgovorom ^{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)} % s odgovorom ^{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)

U slučaju potrebe kontrole nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa, bolesnicima je bilo dopušteno da prime terapiju za hitno ublažavanje simptoma prema odluci ispitivača.

- Ispitanici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili oni za koje su nedostajali podaci smatrani su ispitanicima bez odgovora. Postotak se izračunava u odnosu na broj ispitanika s odgovorom u 16. tjednu.
- $p < 0,001$ u usporedbi s placebo
- $p < 0,05$ u usporedbi s placebo
- $p > 0,05$ u usporedbi s placebo
- Svi su bolesnici inicijalno liječeni tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna od 0. tjedna do 16. tjedna.
- IGA 0/1 u 52. tjednu procijenjen je u ispitanika koji su imali IGA 0/1 u 16. tjednu.
- EASI-75 u 52. tjednu procijenjen je u ispitanika koji su imali EASI-75 u 16. tjednu.

Među ispitanicima koji su randomizirani u skupinu tralokinumaba, koji nisu postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 u 16. tjednu i premješteni su na otvoreno primanje tralokinumaba 300 mg svaka 2 tjedna + izborni topikalni kortikosteroidi, 20,8% u ispitivanju ECZTRA 1 i 19,3% u ispitivanju ECZTRA 2 postiglo je IGA 0 ili 1 u 52. tjednu, a 46,1% u ispitivanju ECZTRA 1 i 39,3% u ispitivanju ECZTRA 2 postiglo je EASI-75 u 52. tjednu. Klinički odgovor uglavnom je potaknut kontinuiranim liječenjem tralokinumabom, a ne izbornim liječenjem topikalnim kortikosteroidima.

Početno razdoblje liječenja 0-16 tjedana 32-tjednog ispitivanja s istodobnim topikalnim kortikosteroidima (ECZTRA 3)

U ispitivanju ECZTRA 3 od početne vrijednosti do 16. tjedna, značajno veći udio bolesnika koji je bio randomiziran u skupinu tralokinumaba 300 mg svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi postigao je IGA 0 ili 1, EASI-75 i/ili poboljšanje ≥ 4 točke ocjene najgoreg dnevnog pruritusa u usporedbi s placebo + topikalnim kortikosteroidima (vidjeti Tablicu 4).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti kombinirane terapije tralokinumabom s topikalnim kortikosteroidima u 16. tjednu u ispitivanju ECZTRA 3 (FAS)

Kombinirana terapija		
	ECZTRA 3	
	16. tjedan	
	Placebo + topikalni kortikosteroidi	Tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi
Broj randomiziranih i liječenih bolesnika (FAS)	126	252
IGA 0 ili 1, % bolesnika s odgovorom ^{a,b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^{a)}	57,9	79,4 ^{§, e)}
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^{a)}	35,7	56,0 [§]
SCORAD, LS promjena srednje vrijednosti od početne vrijednosti (\pm SE) ^{c)}	-26,7 (\pm 1,83)	-37,5 [§] (\pm 1,27)
Ocjena pruritusa (poboljšanje u \geq 4 točke, % bolesnika s odgovorom) ^{a,d)}	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, LS promjena srednje vrijednosti od početne vrijednosti (\pm SE) ^{e)}	-8,8 (\pm 0,57)	-11,6 [§] (\pm 0,40)

LS=metoda najmanjih kvadrata (engl. *least squares*); SE=standardna pogreška (engl. *standard error*), FAS: set potpune analize (engl. *Full Analysis Set*) – uključuje sve bolesnike randomizirane i liječene dozom lijeka U slučaju potrebe kontrole nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa, bolesnicima je bilo dopušteno da prime terapiju za hitno ublažavanje simptoma prema odluci ispitivača. Isporučeni topikalni kortikosteroid nije predstavljao lijek za hitno ublažavanje simptoma.

- a) Ispitanici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili oni za koje su nedostajali podaci, smatrani su ispitanicima bez odgovora.
 b) Bolesnik s odgovorom definiran je kao bolesnik s ocjenom IGA 0 ili 1 ("čisto" ili "skoro čisto" na ljestvici 0-4 IGA).
 c) Podaci nakon uvođenja lijeka za hitno ublažavanje simptoma ili trajnog prekida liječenja smatrani su nedostajući. Višestruka imputacija nedostajućih podataka na temelju placeba.
 d) Postotak se izračunava u odnosu na broj ispitanika s početnom vrijednošću \geq 4.
 e) Nije prilagođeno za višestrukost.

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

U ispitivanju ECZTRA 3, ispitanici koji su primali tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna od 0. do 16. tjedna koristili su 50% manje isporučениh topikalnih kortikosteroida u 16. tjednu u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo.

U ispitivanju istodobne primjene topikalnih kortikosteroida (ECZTRA 3), tralokinumab + topikalni kortikosteroidi smanjili su svrbež, mjereno postotkom promjene od početne vrijednosti za ocjenu najgoreg dnevnog pruritusa već u drugom tjednu u usporedbi s placebom + topikalnim kortikosteroidima. Smanjenje svrbeža opaženo je paralelno s poboljšanjima objektivnih znakova i simptoma atopijskog dermatitisa i kvalitete života.

Razdoblje održavanja 16-32 tjedna 32-tjednog ispitivanja s istodobnim topikalnim kortikosteroidima (ECZTRA 3)

Za procjenu održavanja odgovora, ispitanici liječeni tralokinumabom 300 mg + topikalnim kortikosteroidima 16 tjedana u ispitivanju ECZTRA 3 i koji su postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 u 16. tjednu bili su ponovno randomizirani u dodatno 16-tjedno liječenje: 1) dozom od 300 mg tralokinumaba svaka dva tjedna + topikalnim kortikosteroidima ili 2) izmjenom doze tralokinumaba 300 mg + topikalni kortikosteroidi i placebo svaka dva tjedna (tralokinumab svaka 4 tjedna) u kumulativnom 32-tjednom terapijskom ispitivanju. Visoka stopa održavanja kliničke djelotvornosti u 32. tjednu uočena je za liječenje tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna + topikalnim kortikosteroidima i tralokinumabom 300 mg svaka 4 tjedna + topikalnim kortikosteroidima među ispitanicima koji su postigli klinički odgovor u 16. tjednu (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u 32. tjednu za ispitanike koji su postigli klinički odgovor na tralokinumab 300 mg + topikalni kortikosteroidi svaka 2 tjedna u 16. tjednu

	Tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi	Tralokinumab 300 mg svaka 4 tjedna + topikalni kortikosteroidi
IGA 0/1 u 32. tjednu ^{a)} % ispitanika s odgovorom ^{b)}	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 u 32. tjednu ^{a)} % ispitanika s odgovorom ^{c)}	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

U slučaju potrebe kontrole nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa, bolesnicima je bilo dopušteno da prime terapiju za hitno ublažavanje simptoma prema odluci ispitivača.

- a) Ispitanici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili oni za koje su nedostajali podaci smatrani su ispitanicima bez odgovora. Postotak se izračunava u odnosu na broj ispitanika s odgovorom u 16. tjednu
b) IGA 0/1 u 32. tjednu procijenjen je u ispitanika koji su imali IGA 0/1 u 16. tjednu
c) EASI-75 u 32. tjednu procijenjen je u ispitanika koji su imali EASI-75 u 16. tjednu

Između svih ispitanika koji su postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 u 16. tjednu, srednja vrijednost postotka poboljšanja ocjene EASI u odnosu na početnu vrijednost bila je 93,5% u 32. tjednu uz održavanje na tralokinumabu 300 mg svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi i 91,5% u 32. tjednu za ispitanike na tralokinumabu 300 mg svaka 4 tjedna + topikalni kortikosteroidi.

Među ispitanicima randomiziranim u skupinu tralokinumaba 300 mg svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi koji nisu postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 u 16. tjednu, 30,5 % postiglo je IGA 0/1 i 55,8 % postiglo je EASI-75 u 32. tjednu pri kontinuiranom liječenju tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi tijekom dodatnih 16 tjedana.

Do kontinuiranog poboljšanja među ispitanicima koji nisu postigli IGA 0 ili 1 ili EASI-75 u 16. tjednu došlo je zajedno s poboljšanjem ocjene najgoreg dnevnog pruritusa i objektivnih znakova atopijskog dermatitisa uključujući SCORAD.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti tralokinumaba s istodobnim topikalnim kortikosteroidima u 16. tjednu i 32. tjednu u ispitivanju ECZTRA 3 u bolesnika prvotno liječenih tralokinumabom svaka 2 tjedna + topikalnim kortikosteroidima

	16. – 32. tjedan režima liječenja ^{d)}					
	Bolesnici s odgovorom u 16. tjednu ^{e)}				Bolesnici bez odgovora u 16. tjednu	
<i>Randomizirani bolesnici</i>	Svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi		Svaka 4 tjedna + topikalni kortikosteroidi		Svaka 2 tjedna + topikalni kortikosteroidi	
	N=69		N=69		N=95	
<i>Broj tjedna</i>	16	32	16	32	16	32
EASI-50, % bolesnika s odgovorom ^{a)}	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI-90, % bolesnika s odgovorom ^{a)}	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, LS % promjena srednje vrijednosti od početne vrijednosti (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)
Ocjena pruritusa (poboljšanje u ≥ 4 točke, % bolesnika s odgovorom) ^{a,c)}	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

LS: metoda namjanih kvadrata, engl. *least squares*), SE=standardna pogreška (engl. *standard error*)

U slučaju potrebe kontrole nepodnošljivih simptoma atopijskog dermatitisa, bolesnicima je bilo dopušteno da prime terapiju za hitno ublažavanje simptoma prema odluci ispitivača.

- Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili oni za koje su nedostajali podaci, u analizama su smatrani bolesnicima bez odgovora.
- Podaci nakon uvođenja lijeka za hitno ublažavanje simptoma ili trajnog prekida liječenja izuzeti su iz analiza.
- Postotak se izračunava u odnosu na broj ispitanika s početnom vrijednošću ≥ 4 .
- Svi su bolesnici inicijalno liječeni tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna + topikalnim kortikosteroidima od 0. tjedna do 16. tjedna. Naknadno su liječeni tralokinumabom 300 mg svaka 2 tjedna + topikalnim kortikosteroidima ili svaka 4 tjedna + topikalnim kortikosteroidima.
- Bolesnici s odgovorom u 16. tjednu identificirani su kao bolesnici koji su postigli IGA 0/1 i/ili EASI-75.

Ishodi koje prijavljuju bolesnici

U oba ispitivanja monoterapije (ECZTRA 1 i ECZTRA 2) i u ispitivanju s istodobnom primjenom topikalnih kortikosteroida (ECZTRA 3) tralokinumab je poboljšao simptome atopijskog dermatitisa koje prijavljuju bolesnici mjerene ocjenom POEM i utjecaj atopijskog dermatitisa na san, prema mjerenju ocjene spavanja povezane s ekcemom u 16. tjednu u odnosu na placebo. Veći udio bolesnika koji su liječeni tralokinumabom imao je klinički značajno smanjenje ocjene POEM, (definirano kao poboljšanje od najmanje 4 točke) od početne vrijednosti do 16. tjedna u usporedbi s placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tralokinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s atopijskim dermatitisom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane (s.c.) doze tralokinumaba medijan vremena do maksimalne koncentracije u serumu (t_{maks}) bio je 5 – 8 dana. Apsolutna biodostupnost tralokinumaba nakon supkutane (s.c.) primjene procijenjena je populacijskom farmakokinetičkom analizom na 76%. U ispitivanju faze 1

(10 ispitanika po skupini), biodostupnost je procijenjena na 62% za dozu od 150 mg i 60% za dozu od 300 mg.

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 16. tjedna nakon početne doze od 600 mg i doze od 300 mg svaki drugi tjedan. U kliničkim ispitivanjima (ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3), srednja vrijednost \pm SD koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže kretala se u rasponu od 98,0 \pm 41,1 μ g/ml do 101,4 \pm 42,7 μ g/ml za dozu od 300 mg primijenjenu svaki drugi tjedan.

Distribucija

Volumen distribucije tralokinumaba od približno 4,2 l procijenjen je na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Biotransformacija

Posebna ispitivanja metabolizma nisu provedena jer je tralokinumab protein. Očekuje se razgradnja tralokinumaba u kratke peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Tralokinumab se eliminira kroz proteolitski put koji se ne može zasititi. Poluvijek iznosi 22 dana, u skladu s uobičajenom procjenom za ljudska monoklonska protutijela IgG4 usmjerena na topive citokine. U ispitivanjima ECZTRA 1, ECZTRA 2 i ECZTRA 3, klirens je procijenjen populacijskom farmakokinetičkom analizom na 0,149 l/dan. U ispitivanjima faze 1 sa i.v. doziranjem, klirens je procijenjen između 0,179 i 0,211 l/dan.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost tralokinumabu povećava se proporcionalno dozi tralokinumaba između 150 – 600 mg.

Posebne populacije

Spol

Nije utvrđena povezanost spola i bilo kojeg klinički značajnog utjecaja na sistemsku izloženost tralokinumabu na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Dob

Nije utvrđena povezanost dobi i klinički značajnog utjecaja na sistemsku izloženost tralokinumabu na temelju populacijske farmakokinetičke analize. U analizu je bilo uključeno 109 ispitanika iznad 65 godina.

Rasa

Nije utvrđena povezanost rase s bilo kojim klinički značajnim utjecajem na sistemsku izloženost tralokinumabu na temelju populacijske farmakokinetičke analize.

Oštećenje funkcije jetre

Ne očekuje se da će tralokinumab, kao monoklonsko protutijelo, pokazati značajnu eliminaciju kroz jetru. Nisu provedena klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku tralokinumaba. Nije utvrđen utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku tralokinumaba na temelju populacijske farmakokinetičke analize. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne očekuje se da će tralokinumab, kao monoklonsko protutijelo, pokazati značajnu eliminaciju kroz bubrege. Nisu provedena klinička ispitivanja za ocjenu učinka oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku tralokinumaba. Populacijskom farmakokinetičkom analizom nije utvrđeno da blago ili umjereni oštećenje funkcije bubrega klinički značajno utječe na sistemsku izloženost

tralokinumabu. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Velika tjelesna težina

Najniže koncentracije tralokinumaba bile su niže u ispitanika s većom tjelesnom težinom (vidjeti dio 4.2).

Tablica 7: Područje ispod krivulje (AUC) po težini

Težina (kg)	75	100	120	140
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$)	1532	1192	1017	889
AUC omjer 75 kg	1	0,78	0,66	0,57

Izračunati AUC u stanju dinamičke ravnoteže za interval doziranja za 300 mg svaka 2 tjedna za ispitanika određene težine na temelju odnosa između klirensa i težine. Klirens = $0,149 \times (\text{težina}/75)^{0,873}$.
AUC = F \times klirens doze, gdje je F = 0,761.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tralokinumaba u pedijatrijskih bolesnika još nije ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza (uključujući mjere ishoda sigurnosne farmakologije) i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nije procijenjen mutageni potencijal tralokinumaba; no, ne očekuje se da bi monoklonska protutijela mogla promijeniti DNA ili kromosome.

Ispitivanja karcinogenosti nisu provedena s tralokinumabom. Ocjena dostupnih dokaza koji se odnose na inhibiciju IL-13 i podaci o toksičnosti u životinja za tralokinumab ne ukazuju na povećani kancerogeni potencijal tralokinumaba.

Proširenim prenatalnim i postnatalnim ispitivanjima tralokinumaba u majmuna nisu otkriveni štetni učinci u životinja majki ili njihovih potomaka do 6 mjeseci nakon okota.

Nisu opaženi učinci na parametre plodnosti kao što su reproduktivni organi, menstrualni ciklus i analizu spermija u spolno zrelih majmuna koji su supkutano primali tralokinumab do 350 mg/životinji (ženke) ili 600 mg/životinji (mužjaci) (AUC izloženost do 15 puta veća nego u ljudskih bolesnika koji primaju tralokinumab 300 mg svaka 2 tjedna).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev acetat trihidrat (E262)
acetatna kiselina (E260)
natrijev klorid
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Ako je potrebno, napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C maksimalno 14 dana, unutar roka valjanosti, bez ponovnog odlaganja u hladnjak tijekom tog razdoblja. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ako se pakiranje mora trajno izvaditi iz hladnjaka, datum vađenja može se zabilježiti na pakiranju. Nakon vađenja iz hladnjaka, Adtralza se mora primijeniti u roku 14 dana ili baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C)

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 ml (150 mg) otopine u napunjenoj štrcaljki od silikoniranog prozirnog stakla tipa 1 s iglom od nehrđajućeg čelika veličine 27G ½ inča, s čepom od elastomera, proširenim obodom za prste i štitnikom igle.

Veličina pakiranja:

- 2 napunjene štrcaljke
- Višestruko pakiranje koje sadrži 4 (2 pakiranja po 2) napunjene štrcaljke
- Višestruko pakiranje koje sadrži 12 (6 pakiranja po 2) napunjenih štrcaljki.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina mora biti bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo žuta. Otopina se ne smije koristiti ako je zamućena, ako je promijenila boju ili sadrži vidljive čestice. Nemojte upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je oštećena ili je pala na tvrdu površinu.

Nakon što se izvade iz hladnjaka, napunjene štrcaljke potrebno je ostaviti najmanje 30 minuta da dosegnu sobnu temperaturu prije ubrizgavanja lijeka Adtralza.

Lijek Adtralza je sterilan. Bacite neiskorišteni lijek preostao u napunjenoj štrcaljki.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKO PAKIRANJE**

1. NAZIV LIJEKA

Adtralza 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
tralokinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

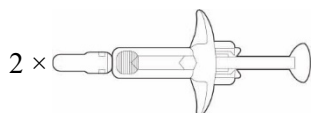
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg tralokinumaba u 1 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat (E262), acetatna kiselina (E260), natrijev klorid, polisorbitat 80 (E433) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju



2 napunjene štrcaljke

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano

Samo za jednokratnu uporabu

Nemojte tresti.

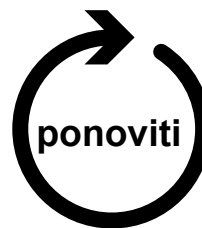
Otvoriti ovdje

Mora biti otisnuto s unutarnje strane poklopca kutije:

**Pročitajte cijele upute za uporabu
prije ubrizgavanja lijeka Adtralza**



Pričekajte 30 minuta
Prije ubrizgavanja, pričekajte
30 minuta da napunjene
štrcaljke dosegnu sobnu
temperaturu.



Zatim primijenite obje štrcaljke
Za dozu od 300 mg potrebne su dvije
štrcaljke od 150 mg. Ubrizgajte jednu
štrcaljku za drugom.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1554/001 2 napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Adtralza 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (SA PLAVIM OKVIROM)**

1. NAZIV LIJEKA

Adtralza 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
tralokinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

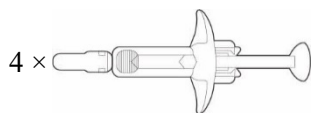
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg tralokinumaba u 1 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

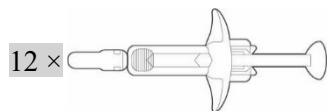
Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat (E262), acetatna kiselina (E260), natrijev klorid, polisorbitat 80 (E433) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju



Višestruko pakiranje: 4 (2 pakiranja po 2) napunjene štrcaljke



Višestruko pakiranje: 12 (6 pakiranja po 2) napunjenih štrcaljki

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano

Samo za jednokratnu uporabu

Nemojte tresti.

Otvoriti ovdje

Samo na višestrukome pakiranju koje sadrži 4 (2 pakiranja po 2) napunjene štrcaljke.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1554/002

Višestruko pakiranje koje sadrži 4 (2 × 2) napunjene štrcaljke

EU/1/21/1554/003

Višestruko pakiranje koje sadrži 12 (6 × 2) napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Adtralza 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Adtralza 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
tralokinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

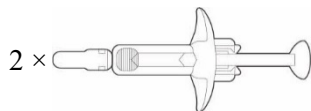
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg tralokinumaba u 1 ml otopine (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev acetat trihidrat (E262), acetatna kiselina (E260), natrijev klorid,
polisorbat 80 (E433) i voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju



2 napunjene štrcaljke
Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Supkutano

Samo za jednokratnu uporabu

Nemojte tresti.

Otvoriti ovdje

Mora biti otisnuto s unutarnje strane poklopca kutije:

**Pročitajte cijele upute za uporabu
prije ubrizgavanja lijeka Adtralza**



Pričekajte 30 minuta
Prije ubrizgavanja, pričekajte
30 minuta da napunjene
štrcaljke dostignu sobnu
temperaturu.



Zatim primijenite obje štrcaljke
Za dozu od 300 mg potrebne su dvije
štrcaljke od 150 mg. Ubrizgajte jednu
štrcaljku za drugom.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1554/002

Višestruko pakiranje koje sadrži 4 (2 × 2) napunjene štrcaljke

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Adtralza 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Adtralza 150 mg injekcija
tralokinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Adtralza 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki tralokinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Adtralza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Adtralza
3. Kako primjenjivati lijek Adtralza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Adtralza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adtralza i za što se koristi

Adtralza sadrži djelatnu tvar tralokinumab.

Tralokinumab je monoklonsko protutijelo (vrsta proteina) koje blokira djelovanje proteina pod nazivom IL-13. IL-13 igra glavnu ulogu u uzrokovanju simptoma atopijskog dermatitisa.

Adtralza se primjenjuje za liječenje odraslih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, poznatim i pod nazivom atopijski ekcem. Adtralza se smije primjenjivati s lijekovima protiv ekcema koje nanosite na kožu ili se može koristiti samostalno.

Primjena lijeka Adtralza za atopijski dermatitis može poboljšati stanje ekcema i smanjiti povezani svrbež i bol na koži.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Adtralza

Nemojte primjenjivati lijek Adtralza:

- ako ste alergični na tralokinumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da ste alergični ili niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije primjene lijeka Adtralza.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Adtralza.

Alergijske reakcije

Vrlo rijetko lijekovi mogu uzrokovati alergijske reakcije (preosjetljivosti) i teške alergijske reakcije koje se nazivaju anafilaksije. Morate pripaziti na znakove tih reakcija (poput problema s disanjem, oticanja lica, usta i jezika, nesvjestice, omaglice, osjećaja ošamućenosti (zbog niskog krvnog tlaka), koprivnjače, svrbeža i osipa na koži) tijekom primjene lijeka Adtralza.

Prestanite uzimati lijek Adtralza i obavijestite svog liječnika ili odmah zatražite liječničku pomoć ako uočite bilo koje znakove alergijske reakcije. Ti su znakovi navedeni u dijelu 4. kao ozbiljne nuspojave.

Parazitska infekcija u crijevima

Adtralza može smanjiti Vašu otpornost na infekcije uzrokovane parazitima. Svaka parazitska infekcija mora se izliječiti prije početka liječenja lijekom Adtralza. Obavijestite liječnika ako imate proljev, vjetrove, nadražen želudac, masnu stolicu i dehidraciju koji mogu biti znakovi parazitske infekcije. Ako živite na području u kojem su te infekcije česte ili ako putujete u takvo područje, obavijestite svog liječnika.

Problemi s očima

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakve nove ili pogoršane probleme s očima, uključujući bol u očima ili promjene vida.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer sigurnost i koristi lijeka Adtralza nisu još poznate.

Drugi lijekovi i Adtralza

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika

- Ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.
- Ako ste nedavno primili cjepivo ili ćete ga primiti.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Učinci lijeka Adtralza na trudnice nisu poznati; stoga se preporučuje izbjegavati njegovu primjenu tijekom trudnoće osim ako Vam to savjetuje Vaš liječnik.

Ako je primjenjivo, Vi i Vaš liječnik morate odlučiti hoćete li dojiti ili primjenjivati lijek Adtralza. Ne smijete oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Adtralza vjerojatno neće smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Adtralza sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 150 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Adtralza

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg tralokinumaba.

Koliko se lijeka Adtralza daje i koliko dugo

- Vaš će liječnik odlučiti koliko lijeka Adtralza trebate i koliko dugo.
- Preporučena prva doza je 600 mg (četiri injekcije od 150 mg), nakon čega slijedi doza od 300 mg (dvije injekcije od 150 mg) koja se primjenjuje svaka 2 tjedna. Na temelju toga koliko dobro lijek djeluje, liječnik može odlučiti da možete primiti dozu svaka četiri tjedna.

Adtralza se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija). Vi i Vaš liječnik ili medicinska sestra možete odlučiti možete li sami ubrizgavati lijek Adtralza.

Ubrizgajte sami lijek Adtralza samo ako su Vas liječnik ili medicinska sestra za to obučili. Njegovatelj Vam također može dati injekciju lijeka Adtralza nakon pravilne obuke.

Nemojte tresti štrcaljku.

Pažljivo pročitajte Upute za uporabu prije ubrizgavanja lijeka Adtralza.

Ako primijenite više lijeka Adtralza nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka nego što biste trebali ili je doza primijenjena prerano, obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Adtralza

Ako propustite pravovremeno ubrizgavanje doze, ubrizgajte lijek Adtralza što je prije moguće. Zatim sljedeću dozu morate ubrizgati u redovito zakazano vrijeme.

Ako prestanete primjenjivati lijek Adtralza

Nemojte prestati primjenjivati lijek Adtralza bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Lijek Adtralza može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije (preosjetljivosti) kao što je anafilaksija; znakovi mogu uključivati:

- probleme s disanjem
- oticanje lica, usta i jezika
- nesvjesticu, omaglicu, osjećaj ošamućenosti (niski krvni tlak)
- koprivnjaču
- svrbež
- osip na koži

Prestanite uzimati lijek Adtralza i odmah obavijestite svog liječnika ili zatražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koje znakove alergijske reakcije.

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu zahvatiti više od 1 na 10 osoba)

- infekcije gornjih dišnih putova (tj. obična prehlada i grlobolja)

Često (mogu zahvatiti do 1 na 10 osoba)

- crvenilo očiju i svrbež
- infekcija očiju
- reakcija na mjestu ubrizgavanja (tj. crvenilo, oticanje)

Manje često (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba)

- upala oka koja može uzrokovati bol u oku ili slabljenje vida

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Adtralza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Ako je potrebno, lijek Adtralza može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u originalnom pakiranju, maksimalno 14 dana. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Bacite lijek Adtralza ako se ne upotrijebi u roku od 14 dana čuvanja na sobnoj temperaturi.

Ako morate trajno izvaditi pakiranje iz hladnjaka, datum vađenja zabilježite na pakiranju i iskoristite lijek Adtralza u roku 14 dana. Adtralza se ne smije ponovo vraćati u hladnjak tijekom tog razdoblja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je zamućen, ako je promijenio boju ili sadrži vidljive čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adtralza sadrži

- Djelatna tvar je tralokinumab.
- Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg tralokinumaba u 1 ml otopine za injekciju.
- Drugi sastojci su natrijev acetat trihidrat (E262), acetatna kiselina (E260), natrijev klorid, polisorbit 80 (E433) i voda za injekcije.

Kako Adtralza izgleda i sadržaj pakiranja

Adtralza je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina isporučena u napunjenoj staklenoj štrcaljki sa štitnikom igle.

Adtralza je dostupna u jediničnim pakiranjima koja sadrže 2 napunjene štrcaljke ili u višestrukim pakiranjima koja sadrže 4 (2 pakiranja po 2) napunjene štrcaljke ili 12 napunjenih štrcaljki (6 pakiranja po 2).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 1 888 0525

Malta

E.J. Busuttil Ltd
Tel: +356 2144 7184

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

PHARMAGAN d.o.o.
Tel: +386 4 2366 700

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu s informacijama o načinu ubrizgavanja lijeka Adtralza prikazane su s druge strane ove upute o lijeku.

**Upute za uporabu
Adtralza
tralokinumab
Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki**

Pročitajte ove upute prije početka primjene napunjenih štrcaljki Adtralza i svaki put kada dobijete novo pakiranje. Možda će biti novih informacija. Također morate razgovarati sa zdravstvenim radnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili o Vašem liječenju.

Sačuvajte ove upute za uporabu tako da ih možete ponovo pročitati prema potrebi.

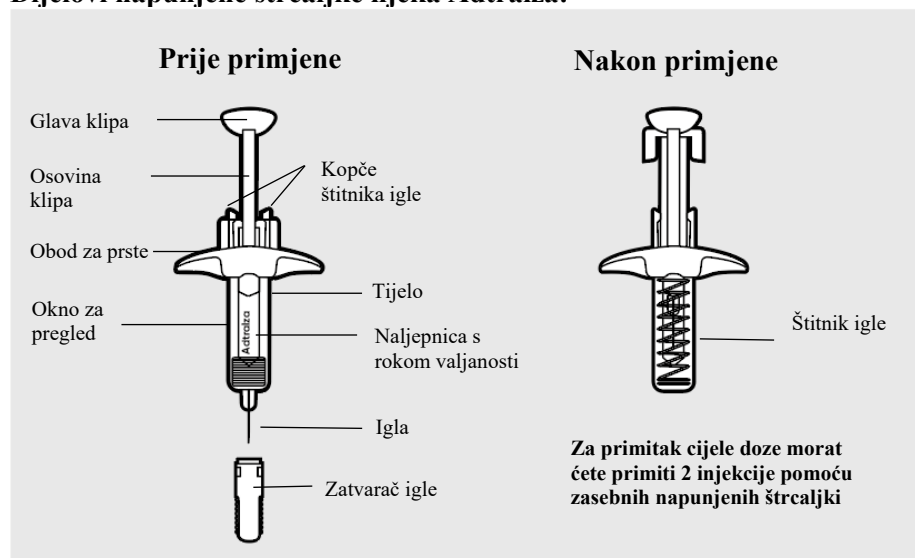
**Jedna napunjena štrcaljka sadrži 150 mg tralokinumaba.
Napunjene štrcaljke Adtralza namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.**

VAŽNE INFORMACIJE

Važne informacije koje morate znati prije ubrizgavanja lijeka Adtralza:

- Prije nego što ubrizgate lijek Adtralza prvi put, zdravstveni radnik će Vam pokazati kako pripremiti i ubrizgati lijek Adtralza pomoću napunjene štrcaljke.
- **Nemojte** ubrizgavati lijek Adtralza dok Vam se ne pokaže kako ga ubrizgavati na pravilan način.
- Razgovarajte sa zdravstvenim radnikom ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s ubrizgavanjem lijeka Adtralza na pravilan način.
- **Za primitak cijele doze morat ćete primiti 2 injekcije lijeka Adtralza (1 set injekcija). Preporučuje se da koristite drugo područje ubrizgavanja za svaki novi set injekcija.**
- Napunjene štrcaljke Adtralza imaju štitnik igle kako bi se igla automatski pokrila nakon završetka ubrizgavanja.
- **Nemojte** ukloniti zatvarač igle sve do neposredno prije primjene injekcije.
- **Nemojte** dijeliti ili ponovno primjenjivati napunjenu štrcaljku lijeka Adtralza.

Dijelovi napunjene štrcaljke lijeka Adtralza:

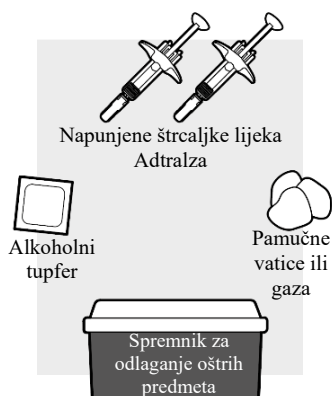


Kako čuvati lijek Adtralza

- **Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.**
- Napunjene štrcaljke lijeka Adtralza čuvati u hladnjaku između 2 °C i 8 °C.
- Napunjene štrcaljke lijeka Adtralza čuvati u originalnom pakiranju i zaštititi od svjetla dok ne budete spremni za njihovu primjenu.
- Napunjene štrcaljke lijeka Adtralza **nemojte** zamrzavati. **Nemojte** ih koristiti ako je lijek bio zamrznut.
- Lijek Adtralza se može čuvati u originalnom pakiranju na sobnoj temperaturi do 25 °C do 14 dana. Ako ste ga trajno izvadili iz hladnjaka, datum vađenja zabilježite na pakiranju i

iskoristite lijek Adtralza u roku od 14 dana. Bacite štrcaljke ako su izvan hladnjaka više od 14 dana.

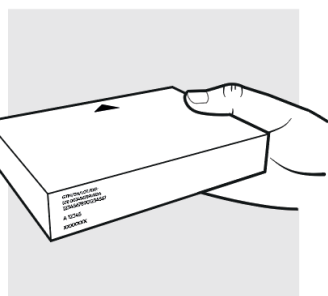
1. korak: Priprema injekcije lijeka Adtralza



1a: Pripremite pribor potreban za injekciju

Za svaku dozu lijeka Adtralza trebat ćete:

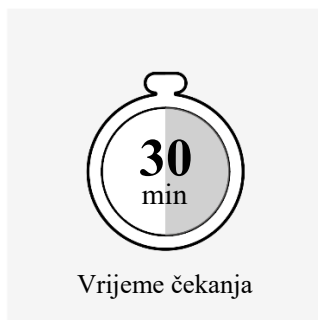
- Čistu, ravnu, dobro osvijetljenu radnu površinu, primjerice stol
- Pakiranje lijeka Adtralza s 2 napunjene štrcaljke lijeka Adtralza
- Alkoholni tupfer (nije priložen u pakiranju)
- Čisti jastučići od gaze ili pamučne vaticice (nije priloženo u pakiranju)
- Spremnik za odlaganje oštih predmeta (nije priložen u pakiranju)



1b: Izvadite pakiranje napunjene štrcaljke lijeka Adtralza iz hladnjaka

- **Provjerite rok valjanosti (EXP) na pakiranju. Nemojte** upotrebljavati ako je rok valjanosti na pakiranju istekao.
- Provjerite je li pečat na pakiranju lijeka Adtralza neoštećen. **Nemojte** koristiti napunjene štrcaljke lijeka Adtralza ako je pečat na pakiranju oštećen.

Nemojte koristiti napunjene štrcaljke lijeka Adtralza ako su štrcaljke čuvane na sobnoj temperaturi dulje od 14 dana.

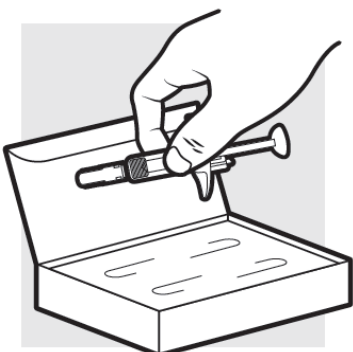


1c: Ostavite napunjene štrcaljke lijeka Adtralza da dostignu sobnu temperaturu

Stavite pakiranje lijeka Adtralza na ravnu površinu i pričekajte 30 minuta prije ubrizgavanja lijeka Adtralza kako bi napunjene štrcaljke dostignule sobnu temperaturu (20 °C do 25 °C). Na taj će se način ubrizgavanje lijeka Adtralza učiniti lagodnijim.

- **Nemojte** zagrijavati napunjene štrcaljke ni na koji način.

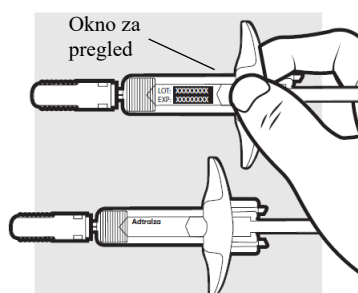
- **Nemojte** tresti štrcaljke.
- **Nemojte** uklanjati zatvarač igle sa napunjene štrcaljke dok ne dođete do 3. koraka i dok ne budete spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** vraćati štrcaljke natrag u hladnjak nakon što su dosegle sobnu temperaturu.



1d: Izvadite napunjene štrcaljke lijeka Adtralza iz pakiranja

Izvadite 2 napunjene štrcaljke lijeka Adtralza jednu po jednu iz pakiranja hvatanjem tijela (nemojte hvatati osovinu klipa) napunjene štrcaljke lijeka Adtralza.

- **Nemojte** dodirivati kopče štitnika igle kako ne biste prerano aktivirali štitnik igle.
- **Nemojte** uklanjati zatvarač igle sa napunjene štrcaljke dok ne dođete do 3. koraka i dok ne budete spremni za ubrizgavanje.



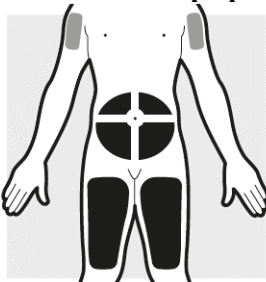
1e: Pregledajte 2 napunjene štrcaljke lijeka Adtralza

- Na naljepnicama mora biti naveden točan naziv lijeka, Adtralza.
- Provjerite rok valjanosti na štrcaljkama.
- Provjerite lijek kroz okno za pregled. Lijek mora biti bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo žut.
- Napunjene štrcaljke lijeka Adtralza nemojte koristiti ako:
 - je istekao rok valjanosti na štrcaljki
 - je lijek zamućen, promijenio je boju ili sadrži čestice
 - napunjene štrcaljke izgledaju oštećeno ili su pale

Ako ne možete upotrijebiti štrcaljke, zbrinite ih u spremnik za odlaganje oštih predmeta i upotrijebite nove štrcaljke.

- Možete vidjeti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno. Ne morate ništa poduzimati.

2. korak: Odabir i priprema područja ubrizgavanja



- Ubrizgavanje vrši njegovatelj
- Samostalno ubrizgavanje ili ubrizgavanje pomoću njegovatelja

2a: Odaberite područje za ubrizgavanje

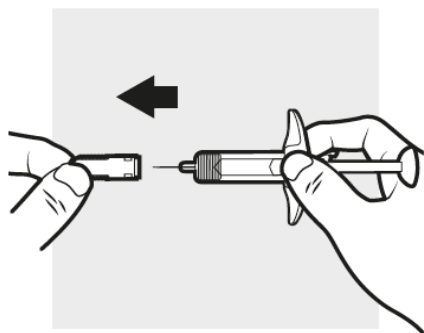
- Možete ubrizgati u:
 - područje trbuha (abdomen)
 - bedra
 - nadlakticu. Za ubrizgavanje u nadlakticu injekcije Vam mora dati njegovatelj.
- **Nemojte** ubrizgavati na mjesto na kojem je koža osjetljiva, ima modrice, ljuskava je, ima ožiljke, oštećena je, tvrda ili prekrivena ekcemom.
- **Nemojte** ubrizgavati u područje unutar 5 centimetara oko pupka.



2b: Operite ruke i pripremite kožu

- Operite ruke sapunom i vodom.
- Alkoholnim tupferom kružnim pokretima očistite područje ubrizgavanja za 2 injekcije.
 - Područje se mora potpuno osušiti.
 - **Nemojte** puhati na ili dodirivati očišćeno područje prije ubrizgavanja.

3. korak: Ubrizgavanje lijeka Adtralza

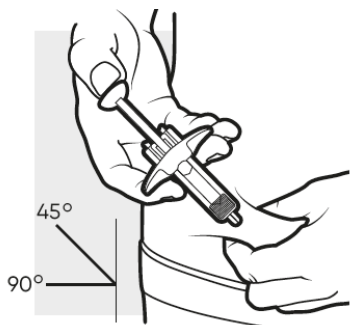


3a: Uklonite zatvarač igle lijeka Adtralza

Jednom rukom držite tijelo napunjene štrcaljke lijeka Adtralza, a drugom skinite zatvarač igle ravnim povlačenjem i bacite ga u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

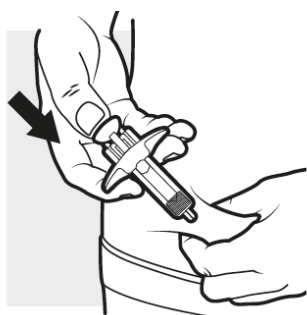
- **Nemojte pokušavati vratiti zatvarač igle na napunjene štrcaljke lijeka Adtralza.**
- **Nemojte** držati osovinu klipa ili glavu klipa pri uklanjanju zatvarača igle.
- Možete vidjeti kap tekućine na kraju igle. To je normalno.

- **Nemojte** dodirivati iglu niti dopustiti da dodirne bilo koju površinu.



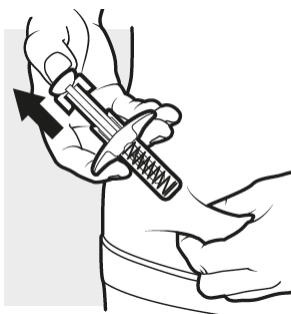
3b: Ubodite iglu

Jednom rukom nježno primite nabor očišćene kože na mjestu ubrizgavanja. Drugom rukom potpuno ubodite iglu u kožu pod kutom od 45 do 90 stupnjeva.



3c: Ubrizgajte lijek

Palcem čvrsto pritisnite glavu klipa potpuno prema dolje. Cijeli se lijek ubrizgava ako glavu klipa više ne možete dodatno pritisnuti.



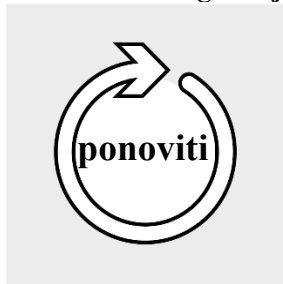
3d: Otpustite i uklonite

Podignite palac s glave klipa. Igla se automatski vraća u tijelo štrcaljke i blokira.

- Stavite pamučnu vaticu ili jastučić gaze preko područja ubrizgavanja na nekoliko sekundi. Nemojte trljati područje ubrizgavanja. Ako je potrebno, pokrijte područje ubrizgavanja malim flasterom.
- Na mjestu ubrizgavanja može se pojaviti mala količina krvi ili tekućine. To je normalno. Zbrinite iskorištenu napunjenu štrcaljku lijeka Adtralza u spremnik za odlaganje oštih predmeta.

Pogledajte 5. korak, Zbrinjavanje lijeka Adtralza.

4. korak: Ubrizgavanje druge štrcaljke



Da biste dobili potpunu propisanu dozu, morat ćete dobiti drugu injekciju. Izvadite novu napunjenu štrcaljku lijeka Adtralza i ponovite 3. i 5. korak.

Napomena

Morate primijeniti **drugu injekciju** na istom području tijela, ali najmanje 3 cm dalje od mjesta na kojem ste primijenili prvu injekciju.

5. korak: Zbrinjavanje lijeka Adtralza



- Zbrinite napunjenu štrcaljku lijeka Adtralza u spremnik za odlaganje oštih predmeta neposredno nakon korištenja.
 - **Nemojte** bacati napunjenu štrcaljku lijeka Adtralza u miješani otpad.
- Ako nemate spremnik za odlaganje oštih predmeta, možete koristiti spremnik za miješani otpad koji:
 - je izrađen od izdržljive plastike,
 - se može čvrsto zatvoriti poklopcem koji je otporan na bušenje, kroz koji se ne mogu probiti oštri predmeti,
 - uspravno postavljen i stabilan tijekom korištenja,
 - je otporan na curenje i
 - je pravilno označen upozorenjem na opasan sadržaj spremnika.
- Kada se spremnik za odlaganje oštih predmeta gotovo napuni, morat ćete slijediti komunalne smjernice za pravilan način zbrinjavanja spremnika za odlaganje oštih predmeta.
- **Nemojte** reciklirati rabljeni spremnik za odlaganje oštih predmeta.