

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adtralza 150 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšīrce satur 150 mg tralokinumaba (*tralokinumabum*) 1 ml šķīduma (150 mg/ml).

Tralokinumabs tiek ražots peļu mielomas šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kura pH ir 5,5 un osmolaritāte ir aptuveni 280 mOsm/l.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Adtralza ir paredzēts vidēji smaga vai smaga atopiskā dermatīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri ir sistēmiskas terapijas kandidāti.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnostikā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā tralokinumaba deva pieaugušajiem ir sākuma deva 600 mg (četras 150 mg injekcijas), kam seko 300 mg (divas 150 mg injekcijas) katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā.

Pēc ārsta ieskatiem apsverama devas ievadīšana katru ceturto nedēļu pacientiem, kuriem pēc 16 ārstēšanas nedēļām ir tīra vai gandrīz tīra āda. Varbūtība saglabāt tīru vai gandrīz tīru ādu, ievadot devu katru ceturto nedēļu, ar katru reizi var būt mazāka (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Jāapsver ārstēšanas pārtraukšana pacientiem, kuriem pēc 16 ārstēšanas nedēļām nav atbildes reakcijas. Dažiem pacientiem ar sākotnēju daļēju atbildes reakciju vēlāk iespējama uzlabošanās, turpinot ārstēšanu katru otro nedēļu arī pēc 16 nedēļām.

Tralokinumabu var lietot kopā ar lokāliem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Lokālo kortikosteroīdu lietošana vajadzības gadījumā var sniegt papildu ieguvumu vispārējam tralokinumaba iedarbīgumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Terapijā var lietot lokālus kalcineirīna inhibitorus, taču tikai problēmzonās, piemēram, uz sejas, kakla, krokās un dzimumorgānu rajonā.

Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, tā jāievada pēc iespējas drīzāk. Pēc tam jāturpina devu ievadīšana paredzētajā laikā.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti (≥65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Par pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem, ir pieejams maz datu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ļoti ierobežoti dati (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ir pieejams ļoti maz datu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Liela ķermeņa masa

Pacientiem, kuriem pēc 16 ārstēšanas nedēļām ir tīra vai gandrīz tīra āda, ar lielu ķermeņa masu (>100 kg) devas samazināšana, lietojot zāles katru ceturto nedēļu, iespējams, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Tralokinumaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Pilnšļirci nedrīkst kratīt. Pēc pilnšļircu izņemšanas no ledusskapja jāļauj tām sasniegt istabas temperatūru, pirms ievadīšanas pagaidot 30 minūtes.

Tralokinumabu ievada subkutānas injekcijas veidā augšstilbā vai vēderā, izņemot 5 cm rajonu ap nabu. Ja injekciju ievada kāds cits, var izmantot arī augšdelmu.

Lai ievadītu 600 mg sākuma devu, secīgi jāievada četras 150 mg tralokinumaba injekcijas dažādās injekcijas vietās.

Katrā devas ievadīšanas reizē ieteicams mainīt injekcijas vietu. Tralokinumabu nedrīkst ievadīt jutīgā, bojātā ādā vai vietās, kur ir zilumi vai rētas.

Pacients var injicēt tralokinumabu patstāvīgi vai arī to var darīt pacients aprūpētājs, ja veselības aprūpes speciālists uzskata to par piemērotu. Pacientiem un/vai aprūpētājiem pirms tralokinumaba lietošanas jāsaņem atbilstoša apmācība par tralokinumaba ievadīšanu. Detalizētāki lietošanas norādījumi ir sniegti lietošanas instrukcijas beigās.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība

Ja attīstās sistēmiska paaugstinātas jutības reakcija (tūlītēja vai aizkavēta), tralokinumaba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Konjunktivīts

Ar tralokinumabu ārstētiem pacientiem, kuriem attīstās konjunktivīts, kas pēc standartterapijas lietošanas neizzūd, jāveic oftalmoloģiska pārbaude (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Helmintu infekcijas

Pacienti ar zināmām helmintu infekcijām tika izslēgti no dalības klīniskajos pētījumos. Nav zināms, vai tralokinumabs ietekmēs imūno atbildi uz helmintu infekcijām, inhibējot IL-13 signālceļu.

Pacientiem ar zināmām helmintu infekcijām jāsaņem ārstēšana pirms tralokinumaba terapijas uzsākšanas. Ja pacienti inficējas tralokinumaba lietošanas laikā un neuzrāda atbildes reakciju uz pretparazītu terapiju, ārstēšana ar tralokinumabu jāpārtrauc līdz infekcijas izārstēšanai.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar tralokinumabu, jo klīniskais drošums un efektivitāte nav pierādīta. Tika novērtēta imūnatbilde uz nedzīvām stingumkrampju un meningokoku vakcīnām (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar tralokinumabu pacientiem ieteicams saņemt visas paredzētās dzīvās un dzīvas novājinātas vakcīnas saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 150 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tralokinumaba un dzīvo un dzīvo novājināto vakcīnu vienlaicīgas lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta.

Imūnatbilde uz nedzīvām vakcīnām tika novērtēta pētījumā, kurā pieaugušie pacienti ar atopisko dermatītu saņēma sākuma devu 600 mg (četras 150 mg injekcijas), kam sekoja 300 mg deva katru otro nedēļu subkutānas injekcijas veidā. Pēc 12 nedēļu tralokinumaba terapijas pacienti saņēma kombinētu stingumkrampju, difterijas un acelulāro garā klepus vakcīnu un meningokoku vakcīnu, un pēc 4 nedēļām tika novērtēta imūnatbilde. Antivielu veidošanās gan pēc stingumkrampju vakcīnas, gan meningokoku vakcīnas pacientiem, kuri tika ārstēti ar tralokinumabu, un placebo grupas pacientiem bija līdzīga. Pētījumā netika novērota nevēlama mijiedarbība starp nedzīvām vakcīnām un tralokinumabu. Tādēļ pacienti, kuri saņem tralokinumabu, var vienlaikus saņemt inaktivētas vai nedzīvas vakcīnas.

Informāciju par dzīvām un dzīvām novājinātām vakcīnām skatīt 4.4. apakšpunktā.

Tralokinumaba ietekme uz CYP substrātu farmakokinētiku (FK) nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tralokinumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no tralokinumaba lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tralokinumabs izdalās cilvēka pienā un vai uzsūcas sistēmiski pēc norīšanas. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar tralokinumabu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja ietekmi uz vīriešu un sieviešu reproduktīvajiem orgāniem un spermatozoīdu skaitu, kustīgumu un morfoloģiju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tralokinumabs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas (23,4%; galvenokārt ziņots par saaukstēšanos), reakcijas injekcijas vietā (7,2%), konjunktivīts (5,4%) un alerģisks konjunktivīts (2,0%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

5 randomizētu, dubultaklu, placebo kontrolētu pētījumu kopā pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu atopisko dermatītu (ECZTRA 1, ECZTRA 2 un ECZTRA 3, devas diapazona pētījums un vakcinācijas atbildes reakcijas pētījums), 1 991 pacients saņēma ārstēšanu ar subkutānām tralokinumaba injekcijām vienlaicīgi ar lokāliem kortikosteroīdiem vai bez tiem. Kopā 807 pacienti vismaz 1 gadu tika ārstēti ar tralokinumabu.

1. tabulā uzskaitītas klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības pēc orgānu sistēmu klases un biežuma, izmantojot šādas kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Biežums ir balstīts datos par ārstēšanas sākuma periodu līdz 16 nedēļām 5 pētījumu kopā atopiskā dermatīta populācijā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

MedDRA Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži Bieži	Augšējo elpceļu infekcijas Konjunktivīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Eozinofīlija
Acu bojājumi	Bieži Retāk	Alerģisks konjunktivīts Keratīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Reakcijas injekcijas vietā

Tralokinumaba ilgtermiņa drošums tika novērtēts 2 monoterapijas pētījumos līdz 52 nedēļām un vienā kombinētā pētījumā ar lokāliem kortikosteroīdiem līdz 32 nedēļām. Tralokinumaba drošuma profils attiecīgi 52. un 32. nedēļā bija atbilstošs drošuma profilam, kas novērots līdz 16. nedēļai.

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Konjunktivīts un ar to saistīti notikumi

Konjunktivīts biežāk novērots atopiskā dermatīta pacientiem, kuri saņēma tralokinumabu (5,4%), salīdzinot ar placebo (1,9%), ārstēšanas sākuma periodā līdz 16 nedēļām 5 pētījumu kopā. Par konjunktivītu biežāk ziņoja pacientiem ar smagu atopisko dermatītu salīdzinājumā ar pacientiem ar vidēji smagu atopisko dermatītu gan tralokinumaba grupā (6,0 salīdzinājumā ar 3,3%; sākuma ārstēšanas periods), gan placebo grupā (2,2 salīdzinājumā ar 0,8%; sākuma ārstēšanas periods). Lielākā daļa pacientu ārstēšanas laikā atveseļojās vai bija atveseļošanās procesā.

Par keratītu ziņots saistībā ar 0,5% pacientu, kuri sākuma ārstēšanas periodā saņēma tralokinumabu. No šiem gadījumiem puse tika klasificēta kā keratokonjunktivīts, neviens nebija nopietns, un visi pēc smaguma pakāpes bija viegli vai vidēji smagi, un neviens nebija iemesls ārstēšanas pārtraukšanai.

Eozinofīlija

Par tādu nevēlamu blakusparādību kā eozinofīlija ziņots saistībā ar 1,3% ar tralokinumabu ārstētu pacientu un 0,3% ar placebo ārstētu pacientu ārstēšanas sākuma periodā līdz 16 nedēļām 5 pētījumu kopā. Ar tralokinumabu ārstētiem pacientiem bija lielāks vidējais sākotnējais eozinofilu skaits pieaugums no sākotnējā stāvokļa, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Sākuma ārstēšanas periodā eozinofīliju (≥ 5 000 šūnu/mikrolitrā) noteica 1,2% ar tralokinumabu ārstētu pacientu un 0,3% ar placebo ārstētu pacientu. Tomēr ar tralokinumabu ārstētiem pacientiem eozinofilu skaits pieaugums bija pārejošs, un, turpinot ārstēšanu, vidējais eozinofilu skaits atgriezās sākotnējā līmenī. Drošuma profils pacientiem ar eozinofīliju bija salīdzināms ar visu pacientu drošuma profilu.

Herpētiska ekzēma

Par herpētisku ekzēmu ziņots saistībā ar 0,3% ar tralokinumabu ārstētu pacientu un 1,5% pacientu placebo grupā ārstēšanas sākuma periodā līdz 16 nedēļām 5 atopiskā dermatīta pētījumu kopā. Visos ārstēšanas periodos 5 pētījumu kopā neviens herpētiskas ekzēmas gadījums, par kuriem ziņots tralokinumaba grupā, nebija nopietns, neviens nebija smags, un viens gadījums izraisīja pilnīgu ārstēšanas pārtraukšanu.

Imunogenitāte

Tāpat kā visas terapeitiskas olbaltumvielas, arī tralokinumabs potenciāli var būt imunogēns.

Pretzāļu antivielu (PZA) izstrāde nebija saistīta ar ietekmi uz tralokinumaba iedarbību, drošumu vai efektivitāti.

ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 un vakcinācijas atbildes reakcijas pētījumā PZA sastopamība līdz 16 nedēļām bija 1,4% ar tralokinumabu ārstētu pacientu un 1,3% ar placebo ārstētu pacientu;

neutralizējošas antivielas tika novērotas 0,1% ar tralokinumabu ārstētu pacientu un 0,2% ar placebo ārstētu pacientu.

Visos pētījumu periodos PZA sastopamība pacientiem, kuri saņēma tralokinumabu, bija 4,6%; 0,9% bija persistējošas PZA un 1,0% bija neutralizējošas antivielas.

Reakcijas injekcijas vietā

Reakcijas injekcijas vietā (ieskaitot sāpes un apsārtumu) biežāk bija pacientiem, kuri saņēma tralokinumabu (7,2%), salīdzinot ar placebo (3,0%), ārstēšanas sākuma periodā līdz 16 nedēļām 5 pētījumu kopā. Visos ārstēšanas periodos 5 atopiskā dermatīta pētījumu kopā lielākā daļa (99%) reakciju injekcijas vietā bija vieglas vai vidēji smagas, un daži pacienti (<1%) pārtrauca tralokinumaba terapiju. Lielākā daļa ziņoto reakciju injekcijas vietā bija īslaicīgas un aptuveni 76% gadījumu izzuda no 1 līdz 5 dienu laikā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Tralokinumaba pārdozēšanai nav specifiskas ārstēšanas. Tralokinumaba klīniskajos pētījumos pacientiem novērots, ka vienreizējas intravenozas devas līdz 30 mg/kg un vairākas subkutānas 600 mg devas ik pēc 2 nedēļām 12 nedēļu laikā ir labi panesamas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Dermatīta ārstēšanas līdzekļi, izņemot kortikosteroīdus, ATĶ kods: D11AH07.

Darbības mehānisms

Tralokinumabs ir pilnībā cilvēka izcelsmes IgG4 monoklonāla antiViela, kas specifiski saistās ar 2. tipa citokīnu interleikīnu-13 (IL-13) un kavē tā mijiedarbību ar IL-13 receptoriem. Tralokinumabs neitralizē IL-13 bioloģisko aktivitāti, bloķējot tā mijiedarbību ar IL-13Rα1/IL-4Rα receptoru kompleksu. IL-13 ir galvenais cilvēka izcelsmes 2. tipa iekaisuma slimību, piemēram, atopiskā dermatīta, izraisītājs, un IL-13 signālceļa inhibēšana ar tralokinumabu pacientiem samazina daudzu 2. tipa iekaisuma mediatoru līmeni.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos ārstēšana ar tralokinumabu samazināja 2. tipa iekaisuma biomarķieru daudzumu gan bojātā ādā (CCL17, CCL18 un CCL26), gan asinīs (CCL17, periostīna un IgE). Ārstēšana ar tralokinumabu samazināja bojātās ādas epidermas biezumu un palielināja epiteliālās barjeras integritātes marķiera (lorikrīna) ekspresiju. Ar tralokinumabu ārstētiem pacientiem bija vairāk nekā 10 reizes lielāks *Staphylococcus aureus* kolonizācijas samazinājums ādā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tralokinumaba efektivitāte un drošums monoterapijā un ar vienlaikus lokāli lietotiem kortikosteroīdiem tika novērtēts trīs galvenajos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos pētījumos (ECZTRA 1, ECZTRA 2 un ECZTRA 3), kuros piedalījās 1 976 pacienti no 18 gadu vecuma ar vidēji smagu un smagu atopisko dermatītu, kas definēts pēc Pētnieka vispārējā novērtējuma

(*Investigator's Global Assessment, IGA*) ar 3 vai 4 punktiem (vidēji smags vai smags), Ekzēmas laukuma un smaguma indeksa (*Eczema Area and Severity Index, EASI*) ≥ 16 punktiem sākotnējā stāvoklī un minimāla ķermeņa virsmas laukuma (BSA) iesaisti $\geq 10\%$. Atbilstošiem pacientiem, kuri bija iekļauti trīs pētījumos, iepriekš bija nepietiekama atbildes reakcija uz lokāliem medikamentiem.

Visos trijos pētījumos pacienti saņēma 1) 600 mg tralokinumaba sākuma devu (četras 150 mg injekcijas) 1. dienā, kam sekoja 300 mg ik pēc divām nedēļām (Q2N) līdz 16. nedēļai, vai 2) atbilstošu placebo. ECZTRA 3 pētījumā pacienti pēc nepieciešamības vienlaikus saņēma lokālus kortikosteroīdus uz aktīviem bojājumiem. Visos pētījumos tralokinumabs tika ievadīts subkutānas (s.c.) injekcijas veidā.

ECZTRA 1 un ECZTRA 2 pētījumos, lai novērtētu atbildes reakcijas noturīgumu, pacienti, kuriem bija atbildes reakcija uz 16 nedēļu tralokinumaba sākuma terapiju (t.i., sasniegts IGA 0 vai 1, vai EASI-75), tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu 1) tralokinumabu 300 mg Q2N vai 2) tralokinumabu 300 mg Q4N (pārmaiņus tralokinumabu 300 mg un placebo Q2N) vai 3) placebo Q2N līdz 52 nedēļām. Galvenie mērķa kritēriji, lai novērtētu atbildes reakcijas noturīgumu, bija IGA 0 vai 1 un EASI-75 52. nedēļā. Pacienti ar atbildes reakciju uz 16 nedēļu placebo sākuma terapiju turpināja saņemt placebo. Pacienti, kuri 16. nedēļā nesasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75, un pacienti, kuriem atbildes reakcija nesaglabājās uzturēšanas periodā, turpināja atklātu ārstēšanu ar tralokinumabu 300 mg Q2N, pēc izvēles lietojot arī lokālos kortikosteroīdus. Ārstēšanas periods pētījumos bija 52 nedēļas.

ECZTRA 3 pētījumā pacienti ar atbildes reakciju uz 16 nedēļu tralokinumaba sākuma terapiju + LKS (t.i., sasniegta IGA 0 vai 1 vai EASI-75) tika atkārtoti randomizēti, lai saņemtu 1) tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS vai 2) tralokinumabu 300 mg Q4N + LKS (pārmaiņus tralokinumabu 300 mg un placebo Q2N) līdz 32 nedēļām. Galvenie mērķa kritēriji, lai novērtētu atbildes reakcijas noturīgumu, bija IGA 0 vai 1 un EASI-75 32. nedēļā. Pacienti ar atbildes reakciju uz 16 nedēļu placebo + LKS sākuma terapiju turpināja saņemt placebo + LKS. Pacienti, kuri 16. nedēļā nesasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75, turpināja ārstēšanu ar tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS neatkarīgi no viņu sākotnējās ārstēšanas. Ārstēšanas periods pētījumā bija 32 nedēļas.

ECZTRA 1 tika iekļauti 802 pacienti (199 placebo grupā, 603 tralokinumaba 300 mg Q2N grupā).

ECZTRA 2 tika iekļauti 794 pacienti (201 placebo grupā, 593 tralokinumaba 300 mg Q2N grupā).

ECZTRA 3 tika iekļauti 380 pacienti (127 placebo + LKS grupā, 253 tralokinumaba 300 mg Q2N + LKS grupā).

Mērķa kritēriji

Visos trijos galvenajos pētījumos primārie mērķa kritēriji bija IGA 0 vai 1 sasniegšana ("tīra" vai "gandrīz tīra" āda) un EASI samazinājums par vismaz 75% (EASI-75) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli līdz 16. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra niezes samazināšanos, kas bija definēta kā uzlabojums par vismaz 4 punktiem Dienas stiprākās niezes skaitliskā vērtējuma skalā (*Numeric Rating Scale, NRS*) no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai, atopiskā dermatīta SCORing skalas (*SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD*) punktu skaita samazināšanos no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai, un Dermatoloģijas dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai. Papildu sekundārie mērķa kritēriji ietvēra EASI samazinājumu vismaz par 50% un 90% (attiecīgi EASI-50 un EASI-90) un Dienas stiprākās niezes NRS (nedēļas vidējā rādītāja) samazinājumu no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai. Citi mērķa kritēriji ietvēra izmaiņas uz pacientu orientētā ekzēmas vērtējumā (*Patient Oriented Eczema Measure, POEM*) no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai, POEM un ar ekzēmu saistīta miega NRS vērtējuma uzlabojumu vismaz par 4 punktiem.

Sākotnējā stāvokļa raksturlielumi

Monoterapijas pētījumos (ECZTRA 1 un ECZTRA 2) visās ārstēšanas grupās vidējais vecums bija 37,8 gadi, 5,0% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, vidējā ķermeņa masa bija 76,0 kg, 40,7%

bija sievietes, 66,5% bija eiropēdas izcelsmes, 22,9% bija aziāti un 7,5% bija afro-amerikāņi. Šajos pētījumos 49,9% pacientu sākotnējais IGA rādītājs bija 3 (vidēji smags atopiskais dermatīts), 49,7% pacientu sākotnējais IGA rādītājs bija 4 (smags atopiskais dermatīts) un 42,5% pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus (ciklosporīnu, metotreksātu, azatioprīnu un mikofenolātu). Vidējais sākotnējais EASI rādītājs bija 32,3, vidējais sākotnējais Dienas stiprākās niezes NRS bija 7,8, vidējais sākotnējais DLQI bija 17,3, vidējais sākotnējais SCORAD rādītājs bija 70,4, vidējais sākotnējais POEM vērtējums bija 22,8 un vidējais sākotnējais SF-36 anketas fizisko un garīgo komponentu rādītājs bija attiecīgi 43,4 un 44,3.

Vienlaicīgi notiekošajā lokālo kortikosteroīdu pētījumā (ECZTRA 3) abās ārstēšanas grupās vidējais vecums bija 39,1 gads, 6,3% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, vidējā ķermeņa masa bija 79,4 kg, 45,0% bija sievietes, 75,8% bija eiropēdas izcelsmes, 10,8% bija aziāti un 9,2% bija afro-amerikāņi. Šajā pētījumā 53,2% pacientu sākotnējais IGA rādītājs bija 3, 46,3% pacientu sākotnējais IGA rādītājs bija 4, un 39,2% pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmiskus imūnsupresantus. Vidējais sākotnējais EASI rādītājs bija 29,4, sākotnējais Dienas stiprākās niezes NRS bija 7,7, vidējais sākotnējais DLQI bija 17,5, vidējais sākotnējais SCORAD rādītājs bija 67,6, vidējais sākotnējais POEM vērtējums bija 22,3.

Klīniskā atbildes reakcija

Monoterapijas pētījumi (ECZTRA 1 un ECZTRA 2) - sākotnējais ārstēšanas periods no 0 līdz 16 nedēļām

ECZTRA 1 un ECZTRA 2 pētījumos laikā no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai ievērojami lielāka daļa no tiem pacientiem, kuri tika randomizēti un saņēma tralokinumabu, sasniedza IGA 0 vai 1, EASI-75 un/vai ≥ 4 punktu uzlabošanos Dienas stiprākās niezes NRS, salīdzinot ar placebo (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Tralokinumaba monoterapijas efektivitātes rezultāti 16. nedēļā ECZTRA 1 un ECZTRA 2 pētījumos (PKA)

Monoterapija				
	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	16. nedēļa		16. nedēļa	
	Placebo	Tralokinumabs 300 mg Q2N	Placebo	Tralokinumabs 300 mg Q2N
Randomizēto un ārstēto pacientu skaits (PKA)	197	601	201	591
IGA 0 vai 1, % reaģētāji ^{a, b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI-50, % reaģētāji ^{a)}	21,3	41,6 ^{§, e)}	20,4	49,9 ^{§, e)}
EASI-75, % reaģētāji ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, MK vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (± SK) ^{c)}	-17,2 (± 1,98)	-24,9 [§] (± 1,23)	-13,8 (± 2,00)	-26,9 [§] (± 1,06)
Niezes NRS (uzlabojums par ≥4 punktiem, % reaģētāji) ^{a, d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, MK vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (± SK) ^{c)}	-5,7 (± 0,63)	-7,5 [#] (± 0,41)	-5,2 (± 0,68)	-8,6 [§] (± 0,36)

MK=mazākie kvadrāti; SK=standartklūda, PKA: pilnas kopas analīze – ietver visus randomizētos un ārstētos pacientus

Ja tas bija nepieciešams nepanesamu atopiskā dermatīta simptomu kontrolei, pacientiem pēc pētījuma ārsta ieskatiem tika atļauts saņemt glābšanas terapiju.

- a) Pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai kuriem trūka datu, tika uzskatīti par nereaģētājiem.
 b) Reaģētājs tika definēts kā pacients ar IGA 0 vai 1 (“tīra” vai “gandrīz tīra” āda 0-4 IGA skalā).
 c) Dati pēc glābšanas medikamentu lietošanas uzsākšanas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas tika uzskatīti par trūkstošiem. Daudzkārtēja trūkstošo datu vērtības aprēķināšana, pamatojoties uz placebo.
 d) Procents tiek aprēķināts attiecībā pret pacientu skaitu ar sākotnējā stāvokļa vērtību >4.
 e) Nav koriģēti, ņemot vērā dažādus parametrus.

*p<0,05, #p<0,01, §p<0,001

Abos monoterapijas pētījumos (ECZTRA 1 un ECZTRA 2) tralokinumabs samazināja niezi, nosakot dienas stiprākās niezes NRS vidējās procentuālās izmaiņas, jau 1. nedēļā salīdzinājumā ar placebo. Niezes samazināšanās notika vienlaicīgi ar atopiskā dermatīta objektīvo simptomu un dzīves kvalitātes uzlabošanos.

Šajos divos pētījumos mazākam skaitam pacientu, kuri bija randomizēti saņemt Adtralza 300 mg Q2N, bija nepieciešama glābšanas terapija (lokāli kortikosteroīdi, sistēmiski kortikosteroīdi, nesteroīdi imūnsupresanti), salīdzinot ar pacientiem, kuri bija randomizēti saņemt placebo (attiecīgi 29,3% un 45,3%, abos pētījumos). Glābšanas terapija bija nepieciešama biežāk pacientiem ar smagu atopisko dermatītu sākuma stāvoklī (39,3%, ja lietoja tralokinumabu 300 mg Q2N salīdzinājumā ar 56,7% placebo grupā).

Monoterapijas pētījumi (ECZTRA 1 un ECZTRA 2) – uzturēšanas periods (16.-52. nedēļa)

Lai novērtētu atbildes reakcijas noturīgumu, 185 pacienti no ECZTRA 1 pētījuma un 227 pacienti no ECZTRA 2 pētījuma, kuri 16 nedēļas saņēma tralokinumabu 300 mg Q2N un 16. nedēļā sasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75, tika atkārtoti randomizēti, lai vēl 36 nedēļas turpinātu ārstēšanu ar 1) 300 mg tralokinumaba ik pēc divām nedēļām (Q2N) vai 2) pārmaiņus tralokinumabu 300 mg un placebo Q2N (tralokinumabs Q4N) vai 3) placebo Q2N, kumulatīvai 52 nedēļu ilgai pētījuma ārstēšanai. Atbildes reakcijas biežums (IGA 0/1 vai EASI-75) 52. nedēļā monoterapijas kopā bija 56,2% un 50% attiecīgi tralokinumaba 300 mg Q2N un tralokinumaba 300 mg Q4N grupā pacientiem, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju 16. nedēļā.

3. tabula. Efektivitātes rezultāti (IGA 0 vai 1 vai EASI-75) 52. nedēļā pacientiem ar atbildes reakciju uz tralokinumabu 300 mg Q2N 16. nedēļā

Novērtējums 52. nedēļā	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Ārstēšanas shēma 16.-52. nedēļā ^{e)}			Ārstēšanas shēma 16.-52. nedēļā ^{e)}		
	Tralokinu- mabs 300 mg Q2N	Tralokinu- mabs 300 mg Q4N	Placebo	Tralokinu- mabs 300 mg Q2N	Tralokinu- mabs 300 mg Q4N	Placebo
IGA 0/1 ^{a)} , % reaģētāji ^{d)}	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)} , % reaģētāji ^{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)

Ja tas bija nepieciešams nepanesamu atopiskā dermatīta simptomu kontrolei, pacientiem pēc pētījuma ārsta ieskatiem tika atļauts saņemt glābšanas terapiju.

- Pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai kuriem trūka datu, tika uzskatīti par nereaģētājiem. Procents tiek aprēķināts attiecībā pret pacientu skaitu, kuriem 16. nedēļā bija atbildes reakcija.
- $p < 0,001$ salīdzinājumā ar placebo
- $p < 0,05$ salīdzinājumā ar placebo
- $p > 0,05$ salīdzinājumā ar placebo
- Visi pacienti sākotnēji saņēma ārstēšanu ar tralokinumabu 300 mg Q2N no 0. līdz 16. nedēļai.
- IGA 0/1 52. nedēļā tika novērtēti tiem pacientiem, kuriem bija IGA 0/1 16. nedēļā.
- EASI-75 52. nedēļā tika novērtēti tiem pacientiem, kuriem bija EASI-75 16. nedēļā.

No pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt tralokinumabu un kuri nerasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75 16. nedēļā un tika pārvesti uz atklātu tralokinumaba 300 mg Q2N terapiju + LKS pēc izvēles, 20,8% ECZTRA 1 pētījumā un 19,3% ECZTRA 2 pētījumā sasniedza IGA 0 vai 1 52. nedēļā, un 46,1% ECZTRA 1 pētījumā un 39,3% ECZTRA 2 pētījumā sasniedza EASI-75 52. nedēļā. Klīnisko atbildes reakciju galvenokārt noteica tralokinumaba terapijas turpināšana, nevis izvēles lokālo kortikosteroīdu lietošana.

32 nedēļu vienlaicīgi lietoto LKS pētījums (ECZTRA 3) – sākotnējais ārstēšanas periods no 0 līdz 16 nedēļām

ECZTRA 3 pētījumā no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai ievērojami lielāka daļa pacientu, kuri tika randomizēti saņemt tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS, sasniedza IGA 0 vai 1, EASI-75 un/vai ≥ 4 punktu uzlabošanos Dienas stiprākās niezes NRS, salīdzinot ar placebo + LKS (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Tralokinumaba kombinētās terapijas ar LKS efektivitātes rezultāti 16. nedēļā ECZTRA 3 (PKA)

Kombinēta terapija		
	ECZTRA 3	
	16. nedēļa	
	Placebo + LKS	Tralokinumabs 300 mg Q2N + LKS
<i>Randomizēto un ārstēto pacientu skaits (PKA)</i>	126	252
IGA 0 vai 1, % reaģētāji ^{a, b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % reaģētāji ^{a)}	57,9	79,4 ^{§, e)}
EASI-75, % reaģētāji ^{a)}	35,7	56,0 [§]
SCORAD, MK vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (± SK) ^{c)}	-26,7 (± 1,83)	-37,5 [§] (± 1,27)
Niezes NRS (uzlabojums par ≥4 punktiem, % reaģētāji) ^{a, d)}	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, MK vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (± SK) ^{c)}	-8,8 (± 0,57)	-11,6 [§] (± 0,40)

MK=mazākie kvadrāti; SK=standartkļūda, PKA: pilnas kopas analīze – ietver visus randomizētos un ārstētos pacientus

Ja tas bija nepieciešams nepanesamu atopiskā dermatīta simptomu kontrolei, pacientiem pēc pētījuma ārsta ieskatiem tika atļauts saņemt glābšanas terapiju. Izsniegtie LKS netika uzskatīti par glābšanas medikamentu.

a) Pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai kuriem trūka datu, tika uzskatīti par nereaģētājiem.

b) Reaģētājs tika definēts kā pacients ar IGA 0 vai 1 (“tīra” vai “gandrīz tīra” āda 0-4 IGA skalā).

c) Dati pēc glābšanas medikamentu lietošanas uzsākšanas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas tika uzskatīti par trūkstošiem. Daudzkārtēja trūkstošo datu vērtības aprēķināšana, pamatojoties uz placebo.

d) Procents tiek aprēķināts attiecībā pret pacientu skaitu ar sākotnējā stāvokļa vērtību ≥4.

e) Nav koriģēti, ņemot vērā dažādus parametrus.

*p<0,05, #p<0,01, §p<0,001.

ECZTRA 3 pētījumā pacienti, kuri saņēma tralokinumabu 300 mg Q2N no 0. līdz 16. nedēļai, izmantoja par 50% mazāk no izsniegtajiem lokālajiem kortikosteroīdiem 16. nedēļā, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pētījumā ar LKS papildterapiju (ECZTRA 3) tralokinumabs + LKS samazināja niezi, nosakot dienas stiprākās niezes NRS vidējās procentuālās izmaiņas, jau 2. nedēļā salīdzinājumā ar placebo + LKS. Niezes samazināšanās notika vienlaicīgi ar atopiskā dermatīta objektīvo simptomu un dzīves kvalitātes uzlabošanu.

32 nedēļu vienlaicīgi lietoto LKS pētījums (ECZTRA 3) – uzturēšanas periods 16-32 nedēļas

Lai novērtētu atbildes reakcijas noturīgumu, pacienti, kuri ECZTRA 3 pētījumā 16 nedēļas tika ārstēti ar tralokinumabu 300 mg + LKS un kuri 16. nedēļā sasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75, tika atkārtoti randomizēti saņemt vēl 16 nedēļu ārstēšanu ar 1) tralokinumabu 300 mg ik pēc divām nedēļām (Q2N) + LKS vai 2) pārmaiņus tralokinumabu 300 mg + LKS un placebo ik pēc divām nedēļām (tralokinumabs Q4N), kumulatīvai 32 nedēļu ārstēšanai. Augsts klīniskās efektivitātes noturīgums 32. nedēļā tika novērots tralokinumaba 300 mg Q2N + LKS un tralokinumaba 300 mg Q4N + LKS grupās pacientiem, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju 16. nedēļā (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Efektivitātes rezultāti 32. nedēļā pacientiem, kuri sasniedza klīnisko atbildes reakciju uz tralokinumabu 300 mg + LKS Q2N 16. nedēļā

	Tralokinumabs 300 mg Q2N + LKS	Tralokinumabs 300 mg Q4N + LKS
IGA 0/1 32. nedēļā ^{a)} % reaģētāji ^{b)}	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 32. nedēļā ^{a)} % reaģētāji ^{c)}	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

Ja tas bija nepieciešams nepanesamu atopiskā dermatīta simptomu kontrolei, pacientiem pēc pētījuma ārsta ieskatiem tika atļauts saņemt glābšanas terapiju.

- a) Pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai kuriem trūka datu, tika uzskatīti par nereaģētājiem. Procents tiek aprēķināts attiecībā pret pacientu skaitu, kuriem 16. nedēļā bija atbildes reakcija.
b) IGA 0/1 32. nedēļā tika novērtēti tiem pacientiem, kuriem bija IGA 0/1 16. nedēļā.
c) EASI-75 32. nedēļā tika novērtēti tiem pacientiem, kuriem bija EASI-75 16. nedēļā.

No visiem pacientiem, kuri 16. nedēļā sasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75, EASI rādītāja vidējais procentuālais uzlabojums, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija 93,5% 32. nedēļā, ja pacienti turpināja saņemt tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS, un 91,5% 32. nedēļā pacientiem, kuri saņēma tralokinumabu 300 mg Q4N + LKS.

No pacientiem, kuri tika randomizēti saņemt tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS, kuri 16. nedēļā nesasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75, 30,5% sasniedza IGA 0/1 un 55,8% sasniedza EASI-75 32. nedēļā, turpinot ārstēšanu ar tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS vēl 16 nedēļas.

Turpmāks uzlabojums to pacientu vidū, kuri 16. nedēļā nesasniedza IGA 0 vai 1 vai EASI-75, notika kopā ar Dienas stiprākās niezes NRS uzlabošanu un objektīvu atopiskā dermatīta pazīmju uzlabošanu, ieskaitot SCORAD.

6. tabula. Tralokinumaba un vienlaicīgu LKS efektivitātes rezultāti 16. un 32. nedēļā ECZTRA 3 pacientiem, kuri sākotnēji saņēma tralokinumabu Q2N + LKS

	Ārstēšanas shēma 16.-32. nedēļā ^{d)}					
	Reaģētāji 16. nedēļā ^{e)}				Nereaģētāji 16. nedēļā	
<i>Randomizēti pacienti</i>	Q2N + LKS		Q4N + LKS		Q2N + LKS	
	N=69		N=69		N=95	
<i>Nedēļas kārtas numurs</i>	N16	N32	N16	N32	N16	N32
EASI-50, % reaģētāji ^{a)}	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI-90, % reaģētāji ^{a)}	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, MK % vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (SK) ^{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)
Niezes NRS (uzlabojums par ≥4 punktiem, % reaģētāji) ^{a, c)}	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

MK: mazākie kvadrāti, SK: standartkļūda

Ja tas bija nepieciešams nepanesamu atopiskā dermatīta simptomu kontrolei, pacientiem pēc pētījuma ārsta ieskatiem tika atļauts saņemt glābšanas terapiju.

- a) Pacienti, kuri saņēma glābšanas terapiju vai kuriem trūka datu, analizē tika uzskatīti par nereaģētājiem.
b) Dati pēc glābšanas medikamentu lietošanas uzsākšanas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas tika izslēgti no analīzes.
c) Procents tiek aprēķināts attiecībā pret pacientu skaitu ar sākotnējā stāvokļa vērtību ≥4.
d) Visi pacienti sākotnēji saņēma ārstēšanu ar tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS no 0. līdz 16. nedēļai. Turpmāk viņi saņēma ārstēšanu ar tralokinumabu 300 mg Q2N + LKS vai Q4N + LKS.
e) Reaģētāji 16 nedēļā tika definēti kā pacienti, kas sasniedza IGA 0/1 un/vai EASI-75.

Pacientu ziņotie iznākumi

Abos monoterapijas pētījumos (ECZTRA 1 un ECZTRA 2) un vienlaicīgi lietoto LKS pētījumā (ECZTRA 3) tralokinumabs 300 mg Q2N mazināja pacientu ziņotos atopiskā dermatīta simptomus, izmērītus ar POEM, un atopiskā dermatīta ietekmi uz miegu, izmērītu ar ekzēmu saistīta miega NRS 16. nedēļā, salīdzinot ar placebo. Lielākai ar tralokinumabu ārstēto pacientu daļai bija klīniski nozīmīgs POEM vērtējuma samazinājums (definēts kā uzlabojums par vismaz 4 punktiem) no sākotnējā stāvokļa līdz 16. nedēļai, salīdzinot ar placebo.

Pediatriskā populācija:

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt tralokinumaba pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās atopiskā dermatīta ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas (s.c.) tralokinumaba devas laika mediāna līdz maksimālai koncentrācijai serumā (t_{max}) bija 5-8 dienas. Tralokinumaba absolūtā biopieejamība pēc s.c. devas ievadīšanas pēc populācijas FK analīzes bija 76%. 1. fāzes pētījumā (10 personas grupā) aprēķinātā biopieejamība bija 62% 150 mg devai un 60% 300 mg devai.

Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 16. nedēļā pēc 600 mg sākuma devas un 300 mg devas katru otro nedēļu. Klīniskajos pētījumos (ECZTRA 1, ECZTRA 2 un ECZTRA 3) vidējā \pm standarta novirze (*standard deviation*, SD) līdzsvara stāvokļa minimālā koncentrācija svārstījās no $98,0 \pm 41,1$ $\mu\text{g/ml}$ līdz $101,4 \pm 42,7$ $\mu\text{g/ml}$, ievadot 300 mg devu katru otro nedēļu.

Izkliede

Pēc populācijas FK analīzes aprēķināts, ka tralokinumaba izklijes tilpums ir aptuveni 4,2 l.

Biotransformācija

Specifiski metabolisma pētījumi netika veikti, jo tralokinumabs ir olbaltumviela. Paredzams, ka tralokinumabs sadalīsies līdz maziem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Tralokinumabs tiek eliminēts pa nepiesātināmu proteolītisku ceļu. Eliminācijas pusperiods ir 22 dienas, kas atbilst tipiskajam pret šķīstošajiem citokīniem vērsto cilvēka IgG4 monoklonālo antivielu aprēķinātajam pusperiodam. ECZTRA 1, ECZTRA 2 un ECZTRA 3 pētījumā pēc populācijas FK analīzes aprēķinātais klīrenss bija 0,149 l/dienā. 1. fāzes pētījumos lietojot i.v. ievadīšanu, aprēķinātais klīrenss bija diapazonā no 0,179 līdz 0,211 l/dienā.

Linearitāte/nelinearitāte

Tralokinumaba iedarbība palielinās proporcionāli tralokinumaba devai diapazonā 150-600 mg.

Īpašas populācijas

Dzimums

Populācijas FK analīzē netika konstatēts, ka dzimums būtu saistīts ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz tralokinumaba sistēmisko iedarbību.

Vecums

Populācijas FK analīzē netika konstatēts, ka vecums būtu saistīts ar klīniski būtisku ietekmi uz tralokinumaba sistēmisko iedarbību. Analīzē tika iekļauti 109 pacienti, kas bija vecāki par 65 gadiem.

Rase

Populācijas FK analīzē netika konstatēts, ka rase būtu saistīta ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz tralokinumaba sistēmisko iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Nav sagaidāms, ka tralokinumabam, kas ir monoklonāla anti viela, būs nozīmīga izdalīšanās caur aknām. Nav veikti klīniskie pētījumi, lai novērtētu aknu darbības traucējumu ietekmi uz tralokinumaba farmakokinētiku. Viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja tralokinumaba FK populācijas FK analīzē. Par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ir pieejami ļoti ierobežoti dati.

Nieru darbības traucējumi

Nav sagaidāms, ka tralokinumabam, kas ir monoklonāla anti viela, būs nozīmīga izdalīšanās caur nierēm. Nav veikti klīniskie pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz tralokinumaba farmakokinētiku. Populācijas FK analīzē netika konstatēts, ka viegļiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem būtu klīniski nozīmīga ietekme uz tralokinumaba sistēmisko iedarbību. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pieejami ļoti ierobežoti dati.

Liela ķermeņa masa

Tralokinumaba minimālā koncentrācija bija mazāka pacientiem ar lielāku ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

7. tabula. Laukums zem līknes (AUC) atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masa (kg)	75	100	120	140
AUC (µg*dienā/ml)	1 532	1 192	1 017	889
Attiecība AUC 75 kg	1	0,78	0,66	0,57

Aprēķinātais AUC līdzsvara stāvoklī 300 mg Q2N devas ievadīšanas intervālam pacientam ar noteiktu ķermeņa masu, ņemot vērā klīrensa un ķermeņa masas attiecību. Klīrenss = $0,149 \times (S/75)^{0,873}$. AUC = F × devas klīrenss, kur F = 0,761.

Pediātriskā populācija

Tralokinumaba farmakokinētika pediātriskiem pacientiem vēl nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti (ieskaitot drošuma farmakoloģijas mērķa kritērijus) un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tralokinumaba mutagēnais potenciāls nav novērtēts; tomēr nav paredzams, ka monoklonālas anti vielas izmainīs DNS vai hromosomas.

Ar tralokinumabu nav veikti kancerogenitātes pētījumi. Pieejamo IL-13 inhibīcijas pierādījumu un tralokinumaba dzīvnieku toksikoloģijas datu novērtējums neliecina, ka tralokinumabam piemistu paaugstināts kancerogēno potenciāls.

Paplašinātos pirmsdzemdību un pēc dzemdību pētījumos ar tralokinumabu pērtiķiem netika konstatētas nevēlamas blakusparādības mātītēm vai to pēcnācējiem līdz 6 mēnešiem pēc dzemdībām.

Netika novērota ietekme uz tādiem fertilitātes parametriem kā reproduktīvie orgāni, menstruālais cikls un spermas analīze dzimumnobriedušiem pērtiķiem, kuri tika ārstēti ar subkutānu tralokinumabu līdz 350 mg/dzīvniekam (mātītēm) vai 600 mg/dzīvniekam (tēviņiem) (AUC iedarbība līdz 15 reizēm lielāka nekā cilvēkiem, kuri saņēma 300 mg tralokinumaba ik pēc 2 nedēļām).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāts trihidrāts (E262)
Etiķskābe (E260)
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Ja nepieciešams, pilnšļircis var glabāt istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk kā 14 dienas līdz to derīguma termiņam, šajā laikā tās atkārtoti neatdzesējot. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Ja kasti nepieciešams izņemt no ledusskapja pavisam, izņemšanas datumu var uzrakstīt uz kastes. Pēc izņemšanas no ledusskapja Adtralza jāizlieto 14 dienu laikā vai jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesalsdēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1 ml (150 mg) šķīduma silikonizētā, 1. klases caurspīdīga stikla pilnšļircē ar piestiprinātu 27. izmēra, ½ collu garu nerūsējošā tērauda adatu ar plānu sienīņu, elastomēra virzuļa aizbāzni, pagarinātu pirkstu balstu un adatas aizsargu.

Iepakojuma lielums:

- 2 pilnšļircis
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 4 (2 kastītes pa 2) pilnšļircēm
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 12 (6 kastītes pa 2) pilnšļircēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šķīdumam jābūt dzidram vai opalescējošam, bezkrāsainam vai gaiši dzeltenam. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur redzamas daļiņas, to nedrīkst lietot. Nelietojiet, ja pilnšļirce ir bojāta vai kritusi uz cietas virsmas.

Pēc pilnšļircu izņemšanas no ledusskapja jāļauj tām sasniegt istabas temperatūru, pirms Adtralza ievadīšanas pagaidot 30 minūtes.

Adtralza ir sterila. Izmetiet pilnšļircē palikušās neizlietotās zāles.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJĀ KASTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adtralza 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
tralokinumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 150 mg tralokinumaba 1 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts (E262), etiķskābe (E260), nātrija hlorīds,
polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām



2 pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Nekratīt.

Atvērt šeit

Drukāt uz kastes vāka iekšpusēs:

**Izlasiet visus Lietošanas norādījumus
pirms Adtralza injicēšanas**



Lūdzu, nogaidiet 30 minūtes
Pirms injekcijas veikšanas
nogaidiet 30 minūtes, ļaujot
pilnšļircēm sasilt līdz istabas
temperatūrai.



Tad izmantojiet abas šļirces
300 mg devai nepieciešamas
divas 150 mg šļirces. Injicējiet šļirces
vienu pēc otras.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1554/001 2 pilnšīrces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Adtralza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTE (IESKAITOT *BLUE BOX*)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adtralza 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
tralokinumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 150 mg tralokinumaba 1 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

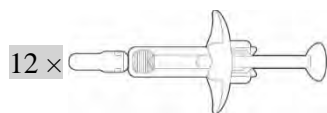
Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts (E262), etiķskābe (E260), nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām



Vairāku kastīšu iepakojums: 4 (2 kastītes pa 2) pilnšļirces



Vairāku kastīšu iepakojums: 12 (6 kastītes pa 2) pilnšļirces

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Nekratīt.

Atvērt šeit

Tikai vairāku kastīšu iepakojumam, kas satur 4 (2 kastītes pa 2) pilnšļirces.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1554/002 Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 4 (2 × 2) pilnšļirces
EU/1/21/1554/003 Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 12 (6 × 2) pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Adtralza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adtralza 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
tralokinumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur 150 mg tralokinumaba 1 ml šķīduma (150 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts (E262), etiķskābe (E260), nātrija hlorīds, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām



2 pilnšļirces

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nevar tikt pārdota atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai

Nekratīt.

Atvērt šeit

Drukāt uz kastes vāka iekšpusēs:

Izlasiet visus Lietošanas norādījumus
pirms Adtralza injicēšanas



Lūdzu, nogaidiet 30 minūtes
Pirms injekcijas veikšanas
nogaidiet 30 minūtes, ļaujot
pilnšļircēm sasilt līdz istabas
temperatūrai.



Tad izmantojiet abas šļirces
300 mg devai nepieciešamas
divas 150 mg šļirces. Injicējiet šļirces
vienu pēc otras.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1554/002

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 4 (2 × 2) pilnšļirces

EU/1/21/1554/003

Vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 12 (6 × 2) pilnšļirces

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Adtralza 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Adtralza 150 mg injekcija
tralokinumabum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Adtralza 150 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē *tralokinumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Adtralza un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Adtralza lietošanas
3. Kā lietot Adtralza
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Adtralza
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Adtralza un kādam nolūkam to lieto

Adtralza satur aktīvo vielu tralokinumabu.

Tralokinumabs ir monoklonāla antivielas (olbaltumvielas veids), kas bloķē par IL-13 sauktas olbaltumvielas darbību. IL-13 ir nozīmīga loma atopiskā dermatīta simptomu attīstībā.

Adtralza lieto, lai ārstētu pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu atopisko dermatītu, kas pazīstams arī kā atopiskā ekzēma. Adtralza var lietot kopā ar uz ādas lietojamām ekzēmas zālēm, vai arī to var lietot vienu pašu.

Adtralza lietošana atopiskā dermatīta ārstēšanai var uzlabot Jūsu ekzēmu un mazināt ar to saistīto niezi un ādas sāpes.

2. Kas Jums jāzina pirms Adtralza lietošanas

Nelietojiet Adtralza šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tralokinumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja Jūs domājat, ka Jums var būt alerģija, vai, ja neesat pārliecināts, pirms Adtralza lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Adtralza lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Alerģiskas reakcijas

Ļoti reti zāles var izraisīt alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas un smagu alerģisku reakciju, ko sauc par anafilaksi. Adtralza lietošanas laikā Jums jāpievērš uzmanība šo reakciju pazīmēm (piemēram, elpošanas grūtībām, sejas, mutes un mēles pietūkumam, ģībonim, reibonim, apreibuma sajūtai (zema asinsspiediena dēļ), nātrenei, niezei un izsitumiem uz ādas).

Pārtrauciet Adtralza lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt alerģiskas reakcijas pazīmes. Tās ir uzskaitītas 4. punktā sadaļā “Nopietnas blakusparādības”.

Parazitāras infekcijas zarnās

Adtralza var samazināt Jūsu izturību pret parazitāru izraisītām infekcijām. Jebkura parazitāru infekcija jāārstē pirms Adtralza terapijas uzsākšanas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir caureja, gāzes, kuņģa darbības traucējumi, taūkaini izkārnījumi un dehidratācija, kas var būt parazitāras infekcijas pazīmes. Ja Jūs dzīvojat reģionā, kur šīs infekcijas ir izplatītas, vai ja ceļojat uz šādu reģionu, pastāstiet to ārstam.

Acu problēmas

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums parādās jaunas vai pasliktinās esošas acu problēmas, ieskaitot acu sāpes vai redzes izmaiņas.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo Adtralza drošums un ieguvumi vēl nav zināmi.

Citas zāles un Adtralza

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.
- ja Jums nesen ir bijusi vakcinācija vai tā ir paredzēta.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Adtralza ietekme grūtniecēm nav zināma; tādēļ ieteicams izvairīties no to lietošanas grūtniecības laikā, ja vien ārsts Jums neiesaka to lietot.

Ja tas attiecas uz Jums, Jums un Jūsu ārstam jāizvēlas, vai barosiet bērnu ar krūti vai arī lietosiet Adtralza. Jūs nedrīkstat to apvienot.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Adtralza mazinās Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Adtralza satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 150 mg devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Adtralza

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

Katra pilnšīrce satur 150 mg tralokinumaba.

Cik daudz Adtralza tiek ievadīts un cik ilgi

- Jūsu ārsts izlems, cik daudz Adtralza Jums nepieciešams un cik ilgi tā jālieto.
- Ieteicamā pirmā deva ir 600 mg (četras 150 mg injekcijas), kam seko 300 mg (divas 150 mg injekcijas) ik pēc 2 nedēļām. Pamatojoties uz zāļu iedarbību, ārsts var izlemt, ka Jums jālieto deva katru 4. nedēļu.

Adtralza ievada kā injekciju zem ādas (subkutānu injekciju). Jūs un Jūsu ārsts vai medmāsa var izlemt, vai varat injicēt Adtralza sev pats.

Ievadiet sev Adtralza pats tikai pēc tam, kad Jūs ir apmācījis ārsts vai medmāsa. Pēc atbilstošas apmācības Adtralza var injicēt arī aprūpētājs.

Nekratiet šļirci.

Pirms Adtralza injicēšanas izlasiet “Lietošanas norādījumi”.

Ja esat lietojis Adtralza vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk šo zāļu nekā noteikts vai deva ir ievadīta pārāk agri, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Adtralza

Ja esat aizmirsis ievadīt devu pareizajā laikā, Adtralza jāievada pēc iespējas drīzāk. Pēc tam nākamā deva jāievada tam paredzētajā laikā.

Ja pārtraucat lietot Adtralza

Nepārtrauciet Adtralza lietošanu bez konsultācijas ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Adtralza var izraisīt nopietnas blakusparādības, ieskaitot alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas, piemēram, anafilakse; to pazīmes var ietvert:

- elpošanas grūtības,
- sejas, mutes un mēles pietūkumu,
- ģīboni, reiboni, apreibuma sajūtu (zems asinsspiediens),
- nātreni,
- niezi,
- izsitumus uz ādas.

Pārtrauciet Adtralza lietošanu un nekavējoties informējiet ārstu vai meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt jebkādas alerģiskās reakcijas pazīmes.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- augšējo elpceļu infekcijas (t.i., saaukstēšanās un sāpes kaklā).

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- acu apsārtums un nieze,
- acu infekcija,
- reakcijas injekcijas vietā (t.i., apsārtums, pietūkums).

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- acu iekaisums, kas var izraisīt sāpes acīs vai redzes pasliktināšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas

kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Adtralza

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Ja nepieciešams, Adtralza var uzglabāt oriģinālā iepakojumā istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 14 dienām. Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Izmetiet Adtralza, ja neizlietojat to 14 dienu laikā kopš uzglabāšanas istabas temperatūrā.

Ja Jums nepieciešams pavisam izņemt zāļu kasti no ledusskapja, uz kastes pierakstiet izņemšanas datumu un izlietojiet Adtralza 14 dienu laikā. Šajā periodā Adtralza nedrīkst atkārtoti atdzesēt.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Adtralza satur

- Aktīvā viela ir tralokinumabs.
- Katra pilnšļircē satur 150 mg tralokinumaba 1 ml šķīduma injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāta trihidrāts (E262), etiķskābe (E260), nātrijs hlorīds, polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.

Adtralza ārējais izskats un iepakojums

Adtralza ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums, kas iepildīts stikla pilnšļircē ar adatas aizsargu.

Adtralza ir pieejams atsevišķos iepakojumos pa 2 pilnšļircēm vai vairāku kastīšu iepakojumos pa 4 (2 kastītes pa 2) vai 12 (6 kastītes pa 2) pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas norādījumi ar informāciju par Adtralza ievadīšanu ir attēloti šīs instrukcijas otrā pusē.

Lietošanas norādījumi
Adtralza
tralokinumabs (*tralokinumabum*)
Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Izlasiet šos norādījumus, pirms Jūs sākat lietot Adtralza pilnšīrces, un katru reizi, kad saņemat jaunu iepakojumu. Norādījumi var saturēt jaunu informāciju. Jums vajadzētu arī konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

Saglabājiet šos Lietošanas norādījumus. Iespējams, ka vēlāk tos vajadzēs pārlasīt.

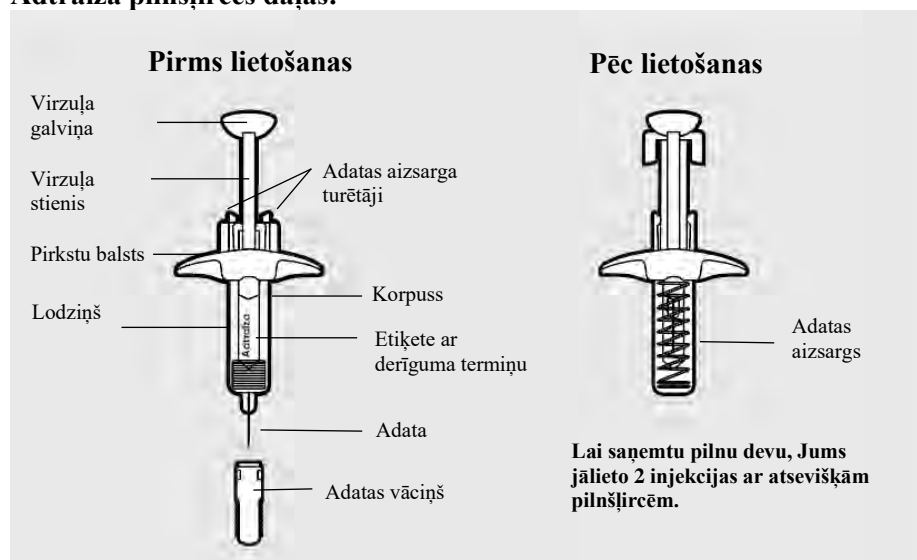
Katra pilnšīrce satur 150 mg tralokinumaba.
Adtralza pilnšīrces ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

SVARĪGA INFORMĀCIJA

Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms Adtralza injicēšanas:

- Pirms pirmās Adtralza injekcijas veselības aprūpes speciālists Jums parādīs, kā sagatavot un injicēt Adtralza, izmantojot pilnšīrces.
- **Neinjicējiet** Adtralza, pirms Jums nav parādīts, kā to injicēt pareizi.
- Konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja Jums ir kādi jautājumi par Adtralza pareizu ievadīšanu.
- **Lai saņemtu pilnu devu, Jums būs jālieto 2 Adtralza injekcijas (1 injekciju komplekts). Katru jaunu injekciju komplektu ieteicams ievadīt citā injekcijas zonā.**
- Adtralza pilnšīrcēm ir adatas aizsargs, kas automātiski nosegs adatu pēc injekcijas veikšanas.
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu ātrāk nekā tieši pirms injekcijas veikšanas.
- **Nedodiet citiem** un atkārtoti neizmantojiet Adtralza pilnšīrces.

Adtralza pilnšīrces daļas:



Kā uzglabāt Adtralza

- **Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.**
- Uzglabāt Adtralza pilnšīrces ledusskapī temperatūrā no 2°C – 8°C.
- Uzglabāt Adtralza pilnšīrces oriģinālā iepakojumā un sargāt no gaismas, līdz esat gatavs tās lietot.
- **Nesasaldēt** Adtralza pilnšīrces. **Nelietot**, ja tās tikušas sasaldētas.
- Adtralza var uzglabāt oriģinālā iepakojumā istabas temperatūrā līdz 25°C ne ilgāk par 14 dienām. Ja pavisam izņem no ledusskapja, uz kastes pierakstiet izņemšanas datumu un izlietojiet Adtralza 14 dienu laikā. Izmetiet šīrces, ja tās ir turētas ārpus ledusskapja ilgāk par 14 dienām.

1. solis. Sagatavošanās Adtralza injekcijai



1a. Sagādājiet injekcijai nepieciešamos priekšmetus

Katras Adtralza devas ievadīšanai Jums būs nepieciešams

- Tīra, līdzena, labi apgaismota virsma, piemēram, galds
- Adtralza kaste ar 2 Adtralza pilnšļircēm
- Spirta salvete (nav iekļauta kastē)
- Tīri marles spilventiņi vai vates tamponi (nav iekļauti kastē)
- Dūrienizturīgs konteiners asu priekšmetu izmešanai (nav iekļauts kastē)



1b. Izņemiet Adtralza pilnšļirces kasti no ledusskapja

- **Pārbaudiet derīguma termiņu (EXP) uz kastes. Nelietojiet**, ja uz kastes norādītais derīguma termiņš ir pagājis.
- Pārliedzinieties, ka Adtralza kastes slēgums ir neskarts. **Nelietojiet** Adtralza pilnšļirces, ja kastes slēgums ir bojāts.

Nelietojiet Adtralza pilnšļirces, ja pilnšļirces uzglabātas istabas temperatūrā ilgāk par 14 dienām.

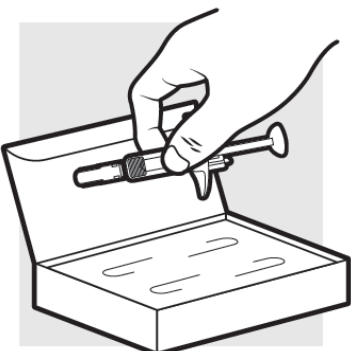


1c. Ļaujiet Adtralza pilnšļircēm sasilt līdz istabas temperatūrai

Uzlieciet Adtralza kasti uz līdzenas virsmas un pirms Adtralza injicēšanas pagaidiet 30 minūtes, lai pilnšļirces sasiltu līdz istabas temperatūrai (no 20°C līdz 25°C). Tas palīdzēs padarīt Adtralza injicēšanu patīkamāku.

- Nekādā veidā **nekarsēt** pilnšļirces.
- **Nekratiet** šļirces.

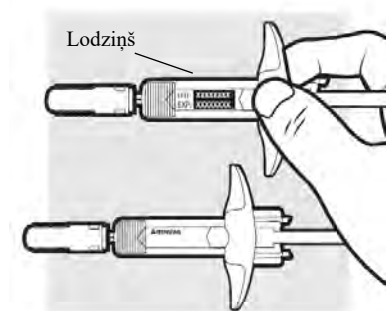
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu no pilnšļircēm, pirms neesat sasniedzis 3. soli un neesat gatavs veikt injekciju.
- **Nelieciet** šļirces atpakaļ ledusskapī, kad tās ir sasīlušas līdz istabas temperatūrai.



1d. Izņemiet Adtralza pilnšļirces no kastes

Izņemiet 2 Adtralza pilnšļirces no kastes pa vienai, satverot tās aiz korpusa (nevis virzuļa stieņa).

- **Nepieskarieties** adatas aizsarga turētājiem, lai neiedarbinātu adatas aizsargu pirms laika.
- **Nenoņemiet** adatas vāciņu no pilnšļircēm, pirms neesat sasniedzis 3. soli un neesat gatavs veikt injekciju.



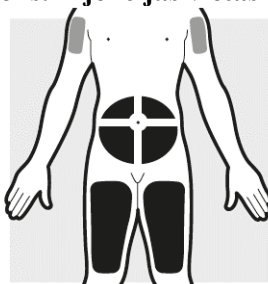
1e. Apskatiet 2 Adtralza pilnšļirces

- Pārlicinieties, ka uz etiķetēm norādīts pareizs zāļu nosaukums - Adtralza.
- Pārbaudiet uz šļircēm norādīto derīguma termiņu.
- Apskatiet zāles caur lodziņu. Zālēm jābūt dzidrām vai opalescējošām, bezkrāsainām vai gaiši dzeltenām.
- Nelietojiet Adtralza pilnšļirces, ja:
 - derīguma termiņš, kas norādīts uz šļircēm, ir pagājis,
 - zāles ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas,
 - pilnšļirces izskatās bojātas vai ir tikušas nomestas.

Ja šļirces nav lietojamas, izmetiet tās dūrienizturīgā konteinerā un izmantojiet jaunas šļirces.

- Šķīdumā var būt redzami nelieli gaisa burbuļi. Tas ir normāli. Jums ar tiem nekas nav jā dara.

2. solis. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana



- Injekciju veic tikai aprūpētājs
- Injekciju veic pacients pats vai aprūpētājs

2a. Izvēlieties injekcijas vietu

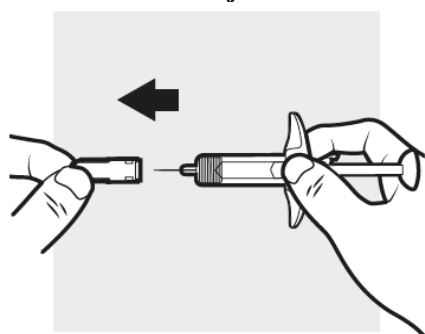
- Jūs varat veikt injekciju:
 - vēdera rajonā,
 - augšstilbos,
 - augšdelmā. Lai veiktu injekciju augšdelmā, tas būs jādara aprūpētājam.
- **Neveiciet** injekcijas vietās, kur āda ir jutīga, ar zilumiem, zvīņaina, kur ir rētas, ādas bojājumi, sabiezēta vai ekzēmas skarta āda.
- **Neveiciet** injekcijas 5 cm rajonā ap nabu.



2b. Nomazgājiet rokas un sagatavojiet ādu

- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Notīriet injekcijas vietu 2 injekcijām ar spirta salveti, izmantojot apļveida kustības.
 - Ļaujiet ādai pilnībā nožūt.
 - **Nepūti**et elpu uz notīrītās vietas un nepieskarieties tai pirms injekcijas veikšanas.

3. solis. Adtralza injicēšana

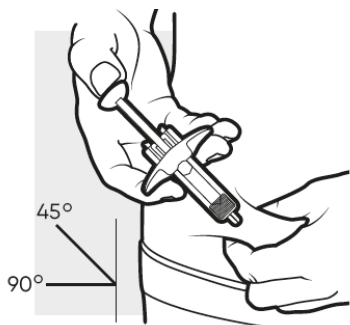


3a. Noņemiet Adtralza adatas vāciņu

Ar vienu roku turiet Adtralza pilnšļirces korpusu, ar otru roku noņemiet adatas vāciņu un izmetiet to dūrienizturīgā konteinerā.

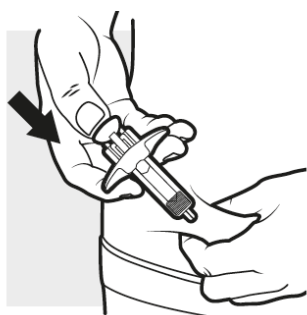
- **Nemēģiniet atkārtoti uzlikt adatas vāciņu uz Adtralza pilnšļircēm.**
- **Neturiet** šļirci aiz virzuļa stieņa vai virzuļa galviņas, kamēr noņemat adatas vāciņu.
- Adatas galā var būt redzams šķidrums piliens. Tas ir normāli.

- **Nepieskarieties** adatai un neļaujiet tai saskarties ar citām virsmām.



3b. Ieduriet adatu

Ar vienu roku viegli saspiediet un turiet ādas kroku vietā, kur notīrījāt injekcijas vietu. Ar otru roku pilnībā ievadiet adatu ādā 45-90 grādu leņķī.



3c. Ievadiet zāles

Ar īkšķi stingri nospiediet virzuļa galviņu līdz galam. Visas zāles ir ievadītas, kad virzuļa galviņu vairs nevar nospriest tālāk.



3d. Atlaidiet ādu un izņemiet adatu

Noņemiet īkšķi no virzuļa galviņas. Adata automātiski tiks atvilka šļirces korpusā un nofiksēsies.

- Uz dažām sekundēm piespiediet injekcijas vietai sausu vates tamponu vai marles spilventiņu. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja nepieciešams, pārklājiet injekcijas vietu ar nelielu pārsēju.
- Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asiņu vai šķidruma. Tas ir normāli.

Izmetiet izlietoto Adtralza pilnšļirci dūrienizturīgā konteinerā. **Skatīt 5. soli “Adtralza izmešana”.**

4. solis. Injekcija ar otru šļirci



Lai saņemtu pilnu nozīmēto devu, Jums būs jāveic otra injekcija. Paņemiet jaunu Adtralza pilnšļirci un atkārtojiet 3.-5. soli.

Piezīme

Ievadiet **otru injekciju** tajā pašā ķermeņa zonā, bet vismaz 3 cm attālumā no pirmās injekcijas.

5. solis. Adtralza izmešana



- Ievietojiet izlietotās Adtralza pilnšļirces dūrienizturīgā konteinerā uzreiz pēc lietošanas.
 - **Neizmetiet** Adtralza pilnšļirces sadzīves atkritumos.
- Ja Jums nav dūrienizturīga konteinerā, varat izmantot sadzīves konteineru, kas ir:
 - izgatavots no cietas plastmasas,
 - aizverams ar cieši pieguļošu, dūrienizturīgu vāku, caur kuru nevar izdurties asi priekšmeti,
 - Lietošanas laikā atrodas vertikāli un ir stabils,
 - ir hermētisks un
 - atbilstoši marķēts, norādot par bīstamajiem atkritumiem konteinerā.
- Kad Jūsu dūrienizturīgais konteiners ir gandrīz pilns, sekojiet vietējām vadlīnijām, lai to pareizi izmestu.
- **Nenododiet** izlietoto dūrienizturīgo konteineru pārstrādei.