

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Adtralza 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg tralokinumab i 1 ml oppløsning (150 mg/ml).

Tralokinumab fremstilles i myelomceller hos mus ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (inj.)

Klar til blakk, fargeløs til blekgul oppløsning, pH 5,5 og med en osmolaritet på ca. 280 mOsm/l

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Adtralza er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter og ungdom 12 år og eldre som er aktuelle for systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Beslutning om behandling bør tas av helsepersonell som har erfaring i diagnostisering og behandling av atopisk dermatitt.

Dosering

Anbefalt dose tralokinumab for voksne pasienter og ungdom 12 år og eldre er en startdose på 600 mg (fire injeksjoner à 150 mg) etterfulgt av 300 mg (to injeksjoner à 150 mg) administrert annenhver uke som subkutan injeksjon.

Etter 16 uker med behandling kan forskrivende behandler etter eget skjønn vurdere doseringen hver fjerde uke hos pasienter som oppnår klar eller nesten klar hud. Sannsynligheten for å opprettholde klar eller nesten klar hud kan være lavere ved dosering hver fjerde uke (se pkt. 5.1)

Man bør vurdere å avslutte behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 uker med behandling. Noen pasienter med delvis respons i startfasen kan oppleve ytterligere forbedring ved fortsatt behandling annenhver uke ut over 16 uker.

Tralokinumab kan brukes med eller uten topikale kortikosteroider. Bruk av topikale kortikosteroider – når det er hensiktsmessig – kan forsterke den generelle effekten til tralokinumab (se pkt. 5.1). Topikale kalsinevrinhemmere kan brukes, men bare på problemområder, som ansikt, hals, intertriginøse og genitale områder.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, bør dosen administreres så snart som mulig. Neste dose gis på neste oppsatte tidspunkt i planen.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering anbefales hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). Det er lite tilgjengelige data om pasienter > 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er svært lite tilgjengelige data om pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er svært lite tilgjengelige data om pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Høy kroppsvekt

Hos pasienter med høy kroppsvekt (> 100 kg) som oppnår klar eller nesten klar hud etter 16 uker med behandling, vil det kanskje ikke være riktig å redusere doseringen til hver fjerde uke (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tralokinumab hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk.

Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes. Når de ferdigfylte sprøytene har blitt tatt ut av kjøleskapet, bør de få ligge 30 minutter i romtemperatur før de injiseres.

Tralokinumab administreres ved subkutan injeksjon i lår eller buk, med unntak av et område på 5 cm rundt navlen. Hvis noen andre administrerer injeksjonen, kan også overarmen brukes.

Ved startdosen på 600 mg skal fire injeksjoner à 150 mg administreres etter hverandre på ulike injeksjonssteder innenfor det samme området av kroppen.

Det anbefales å skifte injeksjonssted ved hver dose. Tralokinumab skal ikke injiseres i hud som er øm eller skadet eller som har blåmerker eller arr.

En pasient kan injisere tralokinumab på seg selv, eller pasientens omsorgsperson kan administrere tralokinumab dersom helsepersonellet finner at dette er riktig. Det skal gis tilstrekkelig opplæring til pasienter og/eller omsorgspersoner i administrering av tralokinumab før bruk. En detaljert bruksanvisning er inkludert bakerst i pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Dersom det forekommer en systemisk overfølsomhetsreaksjon (umiddelbar eller forsinket), skal administrering av tralokinumab seponeres og egnet behandling settes i gang.

Konjunktivitt

Pasienter som har blitt behandlet med tralokinumab, og som utvikler konjunktivitt som ikke heles gjennom standard behandling, bør gjennomgå oftalmologisk undersøkelse (se pkt. 4.8).

Innvollsorminfeksjon

Pasienter med kjent innvollsorminfeksjon ble utelukket fra å delta i de kliniske studiene. Det er ukjent om tralokinumab påvirker immunresponsen mot innvollsorminfeksjoner gjennom å hemme signalformidlingen til IL-13.

Pasienter med eksisterende innvollsorminfeksjon bør behandles før de starter behandling med tralokinumab. Hvis pasienter blir infisert mens de får tralokinumab, og ikke responderer på behandlingen av innvollsorminfeksjonen, skal behandlingen med tralokinumab seponeres inntil infeksjonen har blitt kontrollert.

Vaksinasjoner

Levende og levende svekkede vaksiner skal ikke gis samtidig med tralokinumab, da klinisk sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått. Immunrespons på ikke-levende tetanus- og meningokokkvaksiner har blitt vurdert (se pkt. 4.5). Det anbefales at pasienter bringes å jour med levende og levende svekkede vaksiner i henhold til gjeldende vaksinasjonsretningslinjer før det startes behandling med tralokinumab.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 150 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av tralokinumab samtidig med levende og levende svekkede vaksiner har ikke blitt studert.

Immunrespons på ikke-levende vaksiner ble vurdert i en studie hvor voksne pasienter med atopisk dermatitt ble behandlet med en startdose på 600 mg (fire injeksjoner à 150 mg) etterfulgt av 300 mg annenhver uke administrert som subkutan injeksjon. Etter 12 uker med administrering av tralokinumab ble pasienter vaksinert med en kombinert tetanus-, difteri- og kikhostevaksine og en meningokokkvaksine. Immunresponsen ble vurdert 4 uker senere. Antistoffresponsen mot både tetanus- og meningokokkvaksinen var den samme hos pasienter som hadde blitt behandlet med tralokinumab som hos de som hadde fått placebo. Det ble ikke observert interaksjoner knyttet til noen av de ikke-levende vaksinene eller tralokinumab i studien. Pasienter som får tralokinumab, kan derfor samtidig få inaktiverte eller ikke-levende vaksiner.

Se pkt. 4.4 for informasjon om levende og levende, svekkede vaksiner.

Interaksjoner med cytokrom P450

Tralokinumab forventes ikke å gjennomgå metabolisme ved leverenzymmer eller nyreeliminasjon. Klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mellom tralokinumab og hemmere, induktorer eller substrater for legemiddelmetaboliserende enzymer forventes ikke, og ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av tralokinumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av tralokinumab under graviditet.

Amming

Det er ukjent om tralokinumab blir skilt ut i morsmelk eller absorberes systemisk etter inntak. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tralokinumab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen effekter på kjønnsorganer hos hanner og hunner eller på antall, motilitet og morfologi hos spermier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tralokinumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Voksne

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er infeksjon i øvre luftveier (23,4 %, vanligvis rapportert som forkjølelse), reaksjoner på injeksjonsstedet (7,2 %), konjunktivitt (5,4 %) og allergisk konjunktivitt (2,0 %).

Bivirkningstabell

I en samling på 5 randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier på pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (ECZTRA 1, ECZTRA 2 og ECZTRA 3, en dosegradert studie og en vaksineresponsstudie) ble 1 991 forsøkspersoner behandlet med subkutane injeksjoner med tralokinumab, med eller uten samtidige topikale kortikosteroider. Totalt 807 pasienter ble behandlet med tralokinumab i minst 1 år.

Tabell 1 viser bivirkninger observert i kliniske utprøvinger etter systemorganklasse og frekvens ved hjelp av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er basert på den første behandlingsperioden på inntil 16 uker i samlingen på 5 studier på populasjonen med atopisk dermatitt.

Tabell 1: Bivirkningstabell

MedDRA-systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige Vanlige	Infeksjon i øvre luftveier Konjunktivitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Eosinofili
Øyesykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Allergisk konjunktivitt Keratitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet

Den langsiktige sikkerheten til tralokinumab ble evaluert i 2 monoterapistudier inntil 52 uker og i 1 kombinasjonsstudie med topikale kortikosteroider inntil 32 uker. Sikkerhetsprofilen til tralokinumab inntil henholdsvis uke 52 og uke 32 var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen observert inntil uke 16.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Konjunktivitt og beslektede bivirkninger

I samlingen på 5 studier forekom konjunktivitt oftere hos pasienter med atopisk dermatitt som fikk tralokinumab (5,4 %) enn hos de som fikk placebo (1,9 %), under den første behandlingsperioden på inntil 16 uker. Konjunktivitt ble rapportert hyppigere hos pasienter med alvorlig atopisk dermatitt enn hos forsøkspersoner med moderat atopisk dermatitt både i tralokinumabgruppen (6,0 kontra 3,3 %; første behandlingsperiode) og i placebogruppen (2,2 kontra 0,8 %; første behandlingsperiode). De fleste pasientene ble restituert eller var under restitusjon i behandlingsperioden.

Keratitt ble rapportert hos 0,5 % av forsøkspersonene som ble behandlet med tralokinumab, under den første behandlingsperioden. Av disse ble halvparten klassifisert som keratokonjunktivitt, alle var ikke-alvorlige, men av mild eller moderat alvorlighetsgrad, og ingen førte til behandlingsavbrudd.

Eosinofili

I samlingen på 5 studier ble eosinofili rapportert som bivirkning hos 1,3 % av pasientene som ble behandlet med tralokinumab, og hos 0,3 % av pasientene som ble behandlet med placebo, under den første behandlingsperioden på inntil 16 uker. Pasienter som var behandlet med tralokinumab, hadde i startfasen en større gjennomsnittlig økning i eosinofiltall fra utgangsverdiene enn pasienter som var behandlet med placebo. Eosinofili ($\geq 5\ 000$ celler/mikrol) ble målt hos 1,2 % av pasientene som ble behandlet med tralokinumab, og hos 0,3 % av pasientene som ble behandlet med placebo, under den første behandlingsperioden. Økningen hos pasienter behandlet med tralokinumab var imidlertid forbigående, og gjennomsnittlig eosinofiltall gikk tilbake til utgangsverdiene under fortsatt behandling. Sikkerhetsprofilen for forsøkspersoner med eosinofili var sammenlignbar med sikkerhetsprofilen for alle forsøkspersoner.

Eczema herpeticum

I samlingen på 5 studier på atopisk dermatitt ble eczema herpeticum rapportert hos 0,3 % av forsøkspersonene som ble behandlet med tralokinumab, og hos 1,5 % av forsøkspersonene i placebogruppen, under den første behandlingsperioden på inntil 16 uker. For alle behandlingsperiodene i samlingen på 5 studier var alle hendelsene med eczema herpeticum ikke-alvorlige, ingen var alvorlige, og én enkel hendelse hos én forsøksperson førte til permanent behandlingsavbrudd.

Immunogenisitet

Som med alle terapeutiske proteiner finnes det en mulighet for immunogenisitet med tralokinumab.

Legemiddelantistoff-respons (ADA) ble ikke knyttet til noen påvirkning av eksponeringen, sikkerheten eller effekten til tralokinumab.

I ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 og vaksineresponsstudien var forekomsten av ADA inntil 16 uker på 1,4 % for pasienter som var behandlet med tralokinumab, og 1,3 % for pasienter som var behandlet med placebo. Det ble funnet nøytraliserende antistoffer hos 0,1 % av pasientene som var behandlet med tralokinumab, og 0,2 % av pasientene som var behandlet med placebo. For alle utprøvningsperioder var forekomsten av ADA 4,6 % hos forsøkspersoner som fikk tralokinumab; 0,9 % hadde persistent ADA, og 1,0 % hadde nøytraliserende antistoffer.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I samlingen på 5 studier forekom reaksjoner på infeksjonsstedet (inkludert smerte og rødhet) oftere hos pasienter som fikk tralokinumab (7,2 %) enn hos de som fikk placebo (3,0 %), under den første behandlingsperioden på inntil 16 uker. For alle behandlingsperioder i de 5 studiene på atopisk dermatitt hadde de aller fleste (99 %) av reaksjonene på infeksjonsstedet mild eller moderat alvorlighetsgrad, og få pasienter (< 1 %) avbrøt behandlingen med tralokinumab. De fleste rapporterte reaksjonene på infeksjonsstedet var kortvarige, og ca. 76 % av hendelsene ble løst i løpet av 1 til 5 dager.

Ungdom

Sikkerheten til tralokinumab ble vurdert i en studie med 289 pasienter i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (ECZTRA 6). Sikkerhetsprofilen til tralokinumab hos disse pasientene som ble fulgt gjennom den første behandlingsperioden på 16 uker og langtidsperioden på 52 uker, var lik sikkerhetsprofilen fra studier på voksne.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I studien med ungdom forekom konjunktivitt hos 1,0 % av pasientene med atopisk dermatitt som ble behandlet med tralokinumab, og hos ingen av pasientene som ble behandlet med placebo, under den første behandlingsperioden på 16 uker.

Konjunktivittallergi forekom med samme frekvens hos ungdomspasienter med atopisk dermatitt som fikk tralokinumab (2,1 %), sammenlignet med de som fikk placebo (2,1 %), under den første behandlingsperioden på 16 uker.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdosering med tralokinumab. I kliniske studier med tralokinumab fant man at intravenøse enkeltdoser på opptil 30 mg/kg og flere subkutane doser på 600 mg annenhver uke i 12 uker ble godt tålt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot dermatitt, unntatt kortikosteroider, ATC-kode: D11AH07.

Virkningsmekanisme

Tralokinumab er et fullstendig humant monoklonalt IgG4-antistoff som spesifikt binder seg til type 2-cytokinet interleukin-13 (IL-13) og hemmer dets interaksjon med IL-13-reseptorer. Tralokinumab nøytraliserer den biologiske aktiviteten til IL-13 ved å blokkere dets interaksjon med

IL-13R α 1/IL-4R α -reseptorkomplekset. IL-13 er en viktig driver av type 2-inflammasjonssykdom hos mennesker, som atopisk dermatitt. Ved å hemme IL-13-signalveien med tralokinumab hos pasienter reduseres mange av mediatorene for type 2-inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske utprøvinger har behandling med tralokinumab ført til reduserte nivåer av biomarkører for type 2-inflammasjon både i hud med lesjoner (CCL17, CCL18 og CCL26) og i blod (CCL17, periostin og IgE). Hos ungdomspasienter ble lignende resultater i blod observert for CCL17 og IgE. I hud med lesjoner førte behandling med tralokinumab også til reduksjon i epidermal tykkelse og til økning i integritetsmarkører for epitelbarrieren (loricrin). Kolonisering av hud med *Staphylococcus aureus* ble redusert med mer enn 10 ganger hos pasienter som var blitt behandlet med tralokinumab. Lignende resultater på *Staphylococcus aureus*-reduksjoner ble observert hos ungdom. Hos disse pasientene resulterte behandling med tralokinumab også i en forskyvning av stratum corneum-lipidprofilen fra hud med lesjoner til hud uten lesjoner, noe som indikerer en forbedring av hudbarrierens integritet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Effekten og sikkerheten ved tralokinumab som monoterapi og med samtidige topikale kortikosteroider ble evaluert i tre pivotale randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier (ECZTRA 1, ECZTRA 2 og ECZTRA 3) på 1976 pasienter fra 18 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt som definert ved en IGA-skår (Investigator's Global Assessment) på 3 eller 4 (moderat eller alvorlig), en EASI-indekskår (Eczema Area and Severity Index) på ≥ 16 som utgangsverdi og en BSA-utbredelse (minimum kroppsoverflate) på $\geq 10\%$. Pasientene som ble rekruttert i de tre studiene, hadde tidligere ikke respondert tilfredsstillende på topikale legemidler.

I alle tre studier fikk pasientene 1) en startdose på 600 mg tralokinumab (fire injeksjoner à 150 mg) på dag 1, etterfulgt av 300 mg annenhver uke (Q2W) inntil uke 16, eller 2) tilsvarende placebo. I ECZTRA 3 fikk pasientene samtidig topikale kortikosteroider på aktive lesjoner etter behov. Tralokinumab ble administrert ved subkutan injeksjon (s.c.) i alle studier.

For å evaluere vedlikeholdet av responsen ble pasientene i ECZTRA 1 og ECZTRA 2 som responderte på den 16 uker lange innledende behandlingen med tralokinumab (dvs. som oppnådde IGA 0 eller 1, eller EASI-75) randomisert på nytt til å få 1) tralokinumab 300 mg annenhver uke eller 2) tralokinumab 300 mg hver fjerde uke (Q4W) (vekslende mellom tralokinumab 300 mg og placebo annenhver uke) eller 3) placebo annenhver uke inntil 52 uker. De viktigste endepunktene for å evaluere vedlikeholdet av respons var IGA 0 eller 1 og EASI-75 ved uke 52. Pasienter som responderte på den 16 uker lange innledende behandlingen med placebo, fortsatte med placebo. Forsøkspersoner som ikke oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, og forsøkspersoner som ikke opprettholdt responsen i vedlikeholdsperioden, ble overført til åpen behandling med tralokinumab 300 mg annenhver uke med valgfri bruk av topikale kortikosteroider. Studiene hadde en behandlingstid på 52 uker.

I ECZTRA 3 ble pasienter som responderte på den 16 uker lange innledende behandlingen med tralokinumab + TCS (dvs. som oppnådde IGA 0 eller 1, eller EASI-75) randomisert på nytt til å få 1) tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS, eller 2) tralokinumab 300 mg hver fjerde uke + TCS (vekslende mellom tralokinumab 300 mg og placebo annenhver uke) i inntil 32 uker. De viktigste endepunktene for å evaluere vedlikeholdet av respons var IGA 0 eller 1 og EASI-75 ved uke 32. Pasienter som responderte på den 16 uker lange innledende behandlingen med placebo + TCS, fortsatte med placebo + TCS. Pasienter som ved uke 16 ikke oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75, fortsatte behandlingen med tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS uansett hvilken behandling de hadde fått først. Studien hadde en behandlingstid på 32 uker.

I ECZTRA 1 ble det rekruttert 802 pasienter (199 til placebo, 603 til tralokinumab 300 mg annenhver uke).

I ECZTRA 2 ble det rekruttert 794 pasienter (201 til placebo, 593 til tralokinumab 300 mg annenhver uke).

I ECZTRA 3 ble det rekruttert 380 pasienter (127 til placebo + TCS, 253 til tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS).

Endepunkter

I alle tre pivotale studier var de primære endepunktene IGA 0 eller 1 («klar» eller «nesten klar») og en reduksjon på minst 75 % i EASI (EASI-75) fra utgangsverdier til uke 16. Sekundære endepunkter omfattet en reduksjon av kløe definert som en forbedring på minst 4 punkter i NRS-skalaen (Numeric Rating Scale) for verste daglige kløe fra utgangsverdier til uke 16, en reduksjon i SCORAD-skalaen (SCORing Atopic Dermatitis) fra utgangsverdier til uke 16 og en endring fra utgangsverdier til uke 16 i DLQI-indeksen (Dermatology Life Quality). Ytterligere sekundære endepunkter omfattet en reduksjon på minst 50 % og 90 % i EASI (henholdsvis EASI-50 og EASI-90) og en reduksjon i NRS-skala for verste daglige kløe fra utgangsverdier til uke 16. Andre endepunkter omfattet en endring fra utgangsverdier til uke 16 i POEM-skalaen (Patient Oriented Eczema Measure), minst 4 punkter forbedring i POEM og eksemrelatert søvn (NRS).

Utgangsverdier

I monoterapistudiene (ECZTRA 1 og ECZTRA 2) var medianalderen for alle behandlingsgrupper 37,8 år, 5,0 % av pasientene var 65 år eller eldre, medianvekten var 76,0 kg, 40,7 % var kvinner, 66,5 % var av kaukasisk avstamning, 22,9 % var av asiatisk avstamning, og 7,5 % var av afrikansk avstamning. I disse studiene hadde 49,9 % av pasientene en IGA-utgangsskår på 3 (moderat atopisk dermatitt), 49,7 % av pasientene hadde en IGA-utgangsskår på 4 (alvorlig atopisk dermatitt), og 42,5 % av pasientene hadde tidligere fått systemiske immundempende legemidler (ciklosporin, metotreksat, azatioprin og mykofenolat). Median EASI-utgangsskår var 32,3, median NRS-utgangsskår for verste daglige kløe var 7,8, median DLQI-utgangsskår var 17,3, median SCORAD-utgangsskår var 70,4, median POEM-utgangsskår var 22,8, og median utgangsskår for fysiske og mentale komponenter i SF-36 var henholdsvis 43,4 og 44,3.

I studien med samtidige topikale kortikosteroider (ECZTRA 3) var medianalderen for alle behandlingsgrupper 39,1 år, 6,3 % av pasientene var 65 år eller eldre, medianvekten var 79,4 kg, 45,0 % var kvinner, 75,8 % var av kaukasisk avstamning, 10,8 % var av asiatisk avstamning, og 9,2 % var av afrikansk avstamning. I denne studien hadde 53,2 % av pasientene en IGA-utgangsskår på 3, 46,3 % av pasientene hadde en IGA-utgangsskår på 4, og 39,2 % av pasientene hadde tidligere fått systemiske immundempende legemidler. Median EASI-utgangsskår var 29,4, NRS-utgangsskår for verste daglige kløe var 7,7, median DLQI-utgangsskår var 17,5, median SCORAD-utgangsskår var 67,6, median POEM-utgangsskår var 22,3.

Klinisk respons

Monoterapistudier (ECZTRA 1 og ECZTRA 2) – innledende behandlingsperiode 0–16 uker

I ECZTRA 1 og ECZTRA 2 var det en betydelig større andel av pasientene som var randomisert til å få tralokinumab, som oppnådde IGA 0 eller 1, EASI-75 og/eller en forbedring på ≥ 4 poeng på NRS-skalaen for verste daglige kløe fra start til uke 16 sammenlignet med placebo (se tabell 2).

Tabell 2: Effektresultater fra monoterapi med tralokinumab ved uke 16 i ECZTRA 1 og ECZTRA 2 (FAS)

Monoterapi				
	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	Uke 16		Uke 16	
	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W
<i>Antall pasienter som har blitt randomisert (FAS)</i>	197	601	201	591
IGA 0 eller 1, % respondere ^{a,b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI-50, % respondere ^{a)}	21,3	41,6 ^{§,e)}	20,4	49,9 ^{§,e)}
EASI-75, % respondere ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, LS median endring fra utgangsverdi (± SE) ^{c)}	-17,2 (± 1,98)	-24,9 [§] (± 1,23)	-13,8 (± 2,00)	-26,9 [§] (± 1,06)
NRS, kløe (forbedring ≥ 4 poeng, % respondere) ^{a,d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, LS median endring fra utgangsverdi (± SE) ^{c)}	-5,7 (± 0,63)	-7,5 [#] (± 0,41)	-5,2 (± 0,68)	-8,6 [§] (± 0,36)

LS = minste kvadrater; SE = standardfeil, FAS: fullstendig analysesett – inkluderer alle randomiserte pasienter. Ved behov kunne pasienter etter beslutning fra utprøveren få alternativ behandling for å kontrollere uakseptable symptomer på atopisk dermatitt.

- a) Pasienter som fikk alternativ behandling eller manglet data, ble klassifisert som ikke-respondere.
 b) Responder var definert som en pasient med IGA 0 eller 1 («klar» eller «nesten klar» på en 0-4 IGA-skala).
 c) Data etter igangsettelse av alternativ behandling eller permanent avbrytelse av behandling ble betraktet som manglende. Placebobasert multipl imputering av manglende data.
 d) Prosentandelen er beregnet på grunnlag av antallet forsøkspersoner med utgangsverdi ≥ 4.
 e) Ikke justert for multiplisitet.
 *p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001.

I begge monoterapistudiene (ECZTRA 1 og ECZTRA 2) reduserte tralokinumab kløe, som målt ved prosentendring fra utgangsverdi i NRS for kløe, allerede i uke 1 sammenlignet med placebo. Reduksjonen i kløe ble observert parallelt med forbedringer i objektive tegn og symptomer på atopisk dermatitt og livskvalitet.

I de to studiene var de færre blant de som var randomisert til å få Adtralza 300 mg annenhver uke, som hadde behov for alternativ behandling (topikale kortikosteroider, systemiske kortikosteroider, ikke-steroidale immundempende midler) enn blant de som var randomisert til å få placebo (henholdsvis 29,3 % kontra 45,3 % samlet for begge studier). Bruk av alternativ behandling var hyppigere dersom pasientene hadde alvorlig atopisk dermatitt som utgangspunkt (39,3 % blant de som fikk behandling med tralokinumab 300 mg annenhver uke, kontra 56,7 % i placebogruppen).

Monoterapistudier (ECZTRA 1 og ECZTRA 2) – vedlikeholdsperiode (uke 16–52)

For å evaluere vedlikeholdet av responsen ble 185 forsøkspersoner fra ECZTRA 1 og 227 forsøkspersoner fra ECZTRA 2 som hadde blitt behandlet med tralokinumab 300 mg annenhver uke i 16 uker, og som oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, randomisert på nytt til en ekstra 36-ukers behandling med 1) 300 mg tralokinumab annenhver uke (annenhver uke) eller 2) vekslende mellom tralokinumab 300 mg og placebo annenhver uke (tralokinumab hver fjerde uke) eller 3) placebo annenhver uke, for en samlet studiebehandling på 52 uker. De samlede responsfrekvensene (IGA 0/1 eller EASI 75) ved uke 52 for de to monoterapistudiene var henholdsvis 56,2 % og 50 % for tralokinumab 300 mg annenhver uke og tralokinumab 300 mg hver fjerde uke blant forsøkspersonene som oppnådde klinisk respons ved uke 16.

Tabell 3: Effektresultater (IGA 0 eller 1 eller EASI-75) ved uke 52 hos forsøkspersoner som responderte på tralokinumab 300 mg annenhver uke ved uke 16

Vurdering ved uke 52	ECZTRA 1			ECZTRA 2		
	Behandlingsregime uke 16–52 ^{e)}			Behandlingsregime uke 16–52 ^{e)}		
	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q4W	Placebo
IGA 0/1 ^{a)} % respondere ^{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)} % respondere ^{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)

Ved behov kunne pasienter etter beslutning fra utprøveren få alternativ behandling for å kontrollere uakseptable symptomer på atopisk dermatitt.

- a) Forsøkspersoner som fikk alternativ behandling eller manglet data, ble behandlet som ikke-respondere. Prosentandelen er beregnet på grunnlag av antallet forsøkspersoner med respons ved uke 16.
- b) $p < 0,001$ sammenlignet med placebo
- c) $p < 0,05$ sammenlignet med placebo
- d) $p > 0,05$ sammenlignet med placebo
- e) Alle pasienter ble først behandlet med tralokinumab 300 mg annenhver uke fra uke 0 til uke 16.
- f) IGA 0/1 ved uke 52 ble evaluert hos de forsøkspersonene som hadde IGA 0/1 ved uke 16.
- g) EASI-75 ved uke 52 ble evaluert hos de forsøkspersonene som hadde EASI-75 ved uke 16.

Av de forsøkspersonene som ble randomisert til å få tralokinumab og som ikke oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, og som ble overført til åpen tralokinumab 300 mg annenhver uke + valgfri TCS, oppnådde 20,8 % i ECZTRA 1 og 19,3 % i ECZTRA 2 IGA 0 eller 1 ved uke 52, og 46,1 % i ECZTRA 1 og 39,3 % i ECZTRA 2 oppnådde EASI-75 ved uke 52. Den kliniske responsen var hovedsaklig drevet av fortsatt behandling med tralokinumab, ikke valgfri behandling med topikale kortikosteroider.

32-ukers studie med samtidig TCS (ECZTRA 3) – innledende behandlingsperiode 0–16 uker

I ECZTRA 3 var det en betydelig større andel av pasientene som var randomisert til å få tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS, som oppnådde IGA 0 eller 1, TCS-75 og/eller en forbedring på ≥ 4 poeng på NRS-skalaen for verste daglige kløe fra start til uke 16 sammenlignet med placebo (se tabell 4).

Tabell 4: Effektresultater fra tralokinumab kombinasjonsterapi med TCS ved uke 16 i ECZTRA 3 (FAS)

Kombinasjonsterapi		
	ECZTRA 3	
	Uke 16	
	Placebo + TCS	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS
<i>Antall pasienter som har blitt randomisert (FAS)</i>	126	252
IGA 0 eller 1, % respondere ^{a,b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % respondere ^{a)}	57,9	79,4 ^{§, e)}
EASI-75, % respondere ^{a)}	35,7	56,0 [§]
SCORAD, LS median endring fra utgangsverdi (\pm SE) ^{c)}	-26,7 (\pm 1,83)	-37,5 [§] (\pm 1,27)
NRS, kløe (forbedring \geq 4 poeng, % respondere) ^{a,d)}	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, LS median endring fra utgangsverdi (\pm SE) ^{c)}	-8,8 (\pm 0,57)	-11,6 [§] (\pm 0,40)

LS = minste kvadrater; SE = standardfeil, FAS: fullstendig analysesett – inkluderer alle randomiserte pasienter
 Ved behov kunne pasienter etter beslutning fra utprøveren få alternativ behandling for å kontrollere uakseptable symptomer på atopisk dermatitt. Utlevert TCS var ikke å anse som alternativ behandling.

a) Forsøkspersoner som fikk alternativ behandling eller manglet data, ble behandlet som ikke-respondere.

b) Responder var definert som en pasient med IGA 0 eller 1 («klar» eller «nesten klar» på en 0-4 IGA-skala).

c) Data etter igangsettelse av alternativ behandling eller permanent avbrytelse av behandling ble betraktet som manglende. Placebobasert multippel imputering av manglende data.

d) Prosentandelen er beregnet på grunnlag av antallet forsøkspersoner med utgangsverdi \geq 4.

e) Ikke justert for multiplisitet.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001.

I ECZTRA 3 brukte forsøkspersoner som fikk tralokinumab 300 mg annenhver uke fra uke 0 til 16, 50 % mindre av utlevert topikale kortikosteroider ved uke 16 enn forsøkspersoner som fikk placebo.

I studien med samtidig TCS (ECZTRA 3) reduserte tralokinumab + TCS kløe, som målt ved prosentendring fra utgangsverdi i NRS for kløe, allerede i uke 2 sammenlignet med placebo + TCS. Reduksjonen i kløe ble observert parallelt med forbedringer i objektive tegn og symptomer på atopisk dermatitt og livskvalitet.

32-ukers studie med samtidig TCS (ECZTRA 3) – vedlikeholdsperiode 16–32 uker

For å evaluere vedlikeholdet av responsen ble forsøkspersoner som hadde blitt behandlet med tralokinumab 300 mg + TCS i 16 uker i ECZTRA 3-studien, og som oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, randomisert på nytt til en ekstra 16-ukers behandling med 1) tralokinumab 300 mg annenhver uke (annenhver uke) + TCS eller 2) vekslende mellom tralokinumab 300 mg + TCS og placebo annenhver uke (tralokinumab hver fjerde uke) for en samlet studiebehandling på 32 uker. Det ble observert høyt vedlikehold av klinisk effekt ved uke 32 ved så vel tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS som tralokinumab 300 mg hver fjerde uke + TCS hos forsøkspersoner som oppnådde klinisk respons ved uke 16 (se tabell 5).

Tabell 5: Effektresultater ved uke 32 hos forsøkspersoner som responderte klinisk på tralokinumab 300 mg + TCS annenhver uke ved uke 16

	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS	Tralokinumab 300 mg Q4W + TCS
IGA 0/1 ved uke 32 ^{a)} % respondere ^{b)}	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 ved uke 32 ^{a)} % respondere ^{c)}	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

Ved behov kunne pasienter etter beslutning fra utprøveren få alternativ behandling for å kontrollere uakseptable symptomer på atopisk dermatitt.

- a) Forsøkspersoner som fikk alternativ behandling eller manglet data, ble behandlet som ikke-respondere. Prosentandelen er beregnet på grunnlag av antallet forsøkspersoner med respons ved uke 16.
 b) IGA 0/1 ved uke 32 ble evaluert hos de forsøkspersonene som hadde IGA 0/1 ved uke 16.
 c) EASI -75 ved uke 32 ble evaluert hos de forsøkspersonene som hadde EASI-75 ved uke 16.

Blant alle forsøkspersonene som oppnådde enten IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, var median prosentforbedring i EASI-skår fra utgangsverdier 93,5 % ved uke 32 ved vedlikeholdsbehandling med tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS og 91,5 % ved uke 32 hos forsøkspersoner som fikk tralokinumab 300 mg hver fjerde uke + TCS.

Av forsøkspersonene som ble randomisert til å få tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS, men som ikke oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, oppnådde 30,5 % IGA 0/1 og 55,8 % oppnådde EASI-75 ved uke 32 når de ble behandlet kontinuerlig med tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS i ytterligere 16 uker.

Fortsatt forbedring hos forsøkspersoner som ikke oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, var knyttet til forbedring av NRS for verste daglige kløe og av objektive symptomer på atopisk dermatitt, inkludert SCORAD.

Tabell 6: Effektresultater for tralokinumab med samtidig TCS ved uke 16 og 32 i ECZTRA 3 hos pasienter som først ble behandlet med tralokinumab annenhver uke + TCS

	Behandlingsregime uke 16–32 ^{d)}					
	Respondere ved uke 16 ^{e)}				Ikke-respondere ved uke 16	
	Q2W + TCS		Q4W + TCS		Q2W + TCS	
<i>Randomiserte pasienter</i>	N = 69		N = 69		N = 95	
<i>Ukenummer</i>	U16	U32	U16	U32	U16	U32
EASI-50, % respondere ^{a)}	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI-90, % respondere ^{a)}	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, LS % median endring fra utgangsverdi (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)
NRS, kløe (forbedring \geq 4 poeng, % respondere) ^{a,c)}	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

LS: minste kvadrater, SE: standardfeil

Ved behov kunne pasienter etter beslutning fra utprøveren få alternativ behandling for å kontrollere uakseptable symptomer på atopisk dermatitt.

- a) Pasienter som fikk alternativ behandling eller manglet data, ble klassifisert som ikke-respondere i analysene.
 b) Data etter igangsettelse av alternativ behandling eller permanent avbrytelse av behandling ble utelatt fra analysene.
 c) Prosentandelen er beregnet på grunnlag av antallet forsøkspersoner med utgangsverdi \geq 4.
 d) Alle pasienter ble først behandlet med tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS fra uke 0 til uke 16. De ble deretter behandlet med tralokinumab 300 mg annenhver uke + TCS eller hver fjerde uke + TCS.
 e) Respondere ved uke 16 er pasienter som oppnådde enten IGA 0/1 og/eller EASI-75.

Pasientrapporterte utfall

I begge monoterapistudiene (ECZTRA 1 og ECZTRA 2) og i studien med samtidig TCS (ECZTRA 3) forbedret tralokinumab 300 mg annenhver uke pasientrapporterte symptomer på atopisk dermatitt, som målt ved POEM, og atopisk dermatitts påvirkning på søvn, som målt ved NRS for eksemrelatert søvn, ved uke 16 sammenlignet med placebo. En høyere andel pasienter som ble behandlet med tralokinumab, hadde klinisk betydningsfull reduksjon i POEM, (definert som en forbedring på minst 4 poeng) fra start til uke 16 sammenlignet med placebo.

Ungdom

Effekten og sikkerheten ved tralokinumab som monoterapi hos ungdomspasienter ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie (ECZTRA 6) på 289 ungdomspasienter fra 12 til 17 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt (AD) som definert ved en IGA-skår på ≥ 3 i den samlede vurderingen av atopiske dermatittlesjoner på en alvorlighetskala fra 0 til 4, en EASI-skår på ≥ 16 som utgangsverdi og en minimum BSA-utbredelse på ≥ 10 %. Pasientene som ble rekruttert i denne studien, hadde tidligere ikke respondert tilfredsstillende på topikale legemidler.

Pasientene fikk en startdose på 600 mg tralokinumab eller 300 mg på dag 1, etterfulgt av henholdsvis 300 mg Q2W eller 150 mg Q2W opp til uke 16. For å evaluere vedlikeholdet av respons opp til uke 52 ble pasienter som responderte (dvs. oppnådde IGA 0 eller 1, eller EASI-75) på den første 16-ukers behandlingen med tralokinumab 150 mg Q2W eller 300 mg Q2W, uten bruk av alternativ behandling, randomisert på nytt til Q2W eller Q4W (pasienter som opprinnelig ble behandlet med tralokinumab 300 mg, ble randomisert på nytt 1:1 til tralokinumab 300 mg Q2W eller tralokinumab 300 mg Q4W; forsøkspersoner som opprinnelig ble behandlet med tralokinumab 150 mg, ble randomisert på nytt 1:1 til tralokinumab 150 mg Q2W eller tralokinumab 150 mg Q4W). Pasienter som ikke oppnådde IGA 0/1 eller EASI-75 ved uke 16, pasienter som ikke opprettholdt responsen i vedlikeholdsperioden, og de som brukte alternativ behandling i startperioden, ble overført til åpen behandling med tralokinumab 300 mg Q2W med valgfri bruk av topikale kortikosteroider. Pasienter randomisert til å få placebo i den første behandlingsperioden og som oppnådde en klinisk respons ved uke 16, fortsatte å få placebo Q2W i vedlikeholdsbehandlingsperioden.

I denne studien var medianalderen 14,6 år, medianvekten var 61,5 kg, 48,4 % var kvinner, 56,7 % var av kaukasisk avstamning, 24,6 % var av asiatiske avstamning, og 11,1 % var av afrikansk avstamning. Som utgangsverdier hadde 53,3 % av pasientene en IGA-utgangsskår på 3 (moderat atopisk dermatitt), 46,7 % av pasientene hadde en IGA-utgangsskår på 4 (alvorlig atopisk dermatitt), gjennomsnittlig BSA-utbredelse var 51,1 %, og 21,1 % av pasientene hadde tidligere fått systemiske immundempende legemidler (ciklosporin, metotreksat, azatioprin og mykofenolat). Median EASI-utgangsskår var 31,7, NRS-utgangsskår for verste daglige kløe hos ungdom var 7,6, median SCORAD-utgangsskår var 67,8, median POEM-utgangsskår var 20,4, og median CDLQI (Children Dermatology Life Quality Index) var 13,2. Totalt sett hadde 84,4 % av pasientene minst én samtidig sykkelig allergisk tilstand; 68,2 % hadde allergisk rhinitt, 50,9 % hadde astma og 57,1 % hadde matallergi. De primære endepunktene var andelen pasienter med IGA 0 eller 1 ved uke 16 («klar» eller «nesten klar») og andelen pasienter med EASI-75 (forbedring på minst 75 % i EASI fra utgangsverdi) ved uke 16. Sekundære endepunkter omfattet en reduksjon i kløe, målt ved andelen av personer med ≥ 4 poeng forbedring i NRS-utgangsskår for verste daglige kløe hos ungdom, absolutt endring i SCORAD fra utgangsverdi til uke 16 og absolutt endring i CDLQI fra utgangsverdi til uke 16. Ytterligere sekundære endepunkter omfattet andelen forsøkspersoner med EASI-50 og EASI-90. Andre endepunkter omfattet andelen pasienter med ≥ 6 poengs forbedring i CDLQI og POEM ved uke 16.

Klinisk respons

Effektresultatene ved uke 16 hos ungdomspasientene er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Effektresultater fra monoterapi med tralokinumab hos ungdomspasienter ved uke 16 (FAS)

ECZTRA 6			
	Placebo	Tralokinumab 150 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2W
Antall pasienter som har blitt randomisert (FAS)	94	98	97
IGA 0 eller 1, % respondere ^{a, b}	4,3	21,4 [§]	17,5 [#]
EASI-50, % respondere ^a	13,8	45,9 ^e	51,5 ^e
EASI-75, % respondere ^a	6,4	28,6 [§]	27,8 [§]
SCORAD, LS median endring fra utgangsverdi (± SE) ^c	-9,7 (± 3,3)	-23,5 [§] (± 2,7)	-26,0 [§] (± 2,5)
NRS, kløe forbedring ≥ 4 poeng, % respondere ^{a, d}	3,3 (3/90)	23,2 [§] (22/95)	25,0 [§] (24/96)
CDLQI, LS median endring fra utgangsverdi (± SE) ^c	-3,8 (± 0,9)	-5,5 (± 0,7)	-6,2 [#] (± 0,7)

LS = minste kvadrater; SE = standardfeil, FAS: fullstendig analysesett – inkluderer alle randomiserte pasienter
Ved behov kunne pasienter etter beslutning fra utprøveren få alternativ behandling for å kontrollere uakseptable symptomer på atopisk dermatitt.

- a) Pasienter som fikk alternativ behandling fra uke 2 til uke 16 eller manglet data, ble klassifisert som ikke-respondere
b) Responder var definert som en pasient med IGA 0 eller 1 («klar» eller «nesten klar» på en 0–4 IGA-skala).
c) Data etter igangsettelse av alternativ behandling eller permanent avbrytelse av behandling ble ansett som manglende. Placebobasert multiplert imputering av manglende data.
d) Prosentandelen er beregnet på grunnlag av antallet forsøkspersoner med utgangsverdi ≥ 4.
e) Ikke justert for multiplisitet.
*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

En større andel av pasientene oppnådde EASI-90 ved uke 16 i tralokinumab 150 mg-gruppen (19,4 %) og tralokinumab 300 mg-gruppen (17,5 %) sammenlignet med placebogruppen (4,3 %).

Større forbedringer i pasientrapporterte symptomer og innvirkning på livskvalitet (f.eks. søvn) ble observert ved uke 16 i tralokinumab 150 mg- og tralokinumab 300 mg-gruppene sammenlignet med placebo, målt ved andelen pasienter med ≥ 6 poengs forbedring i POEM og andelen pasienter med ≥ 6 poengs forbedring i CDLQI.

I tråd med monoterapiresultatene hos voksne indikerer effektdata for ungdom at den kliniske fordelene oppnådd ved uke 16 opprettholdes gjennom uke 52.

Av forsøkspersonene randomisert til å få tralokinumab som ikke oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI-75 ved uke 16, eller som brukte alternativ behandling i den første perioden og ble overført til åpen behandling med tralokinumab 300 mg Q2W + valgfri TCS, oppnådde 33,3 % IGA 0 eller 1 ved uke 52, og 57,8 % oppnådde EASI-75 ved uke 52. Den kliniske responsen var hovedsaklig drevet av fortsatt behandling med tralokinumab, ikke valgfri behandling med topikale kortikosteroider.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tralokinumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved atopisk dermatitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan (s.c.) administrering av tralokinumab var median tid til maksimal konsentrasjon i serum (t_{max}) 5–8 dager. Absolutt biotilgjengelighet av tralokinumab etter s.c. administrering ble anslått til å være 76 % basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse. I en fase 1-utprøving (10 forsøkspersoner per arm) ble biotilgjengeligheten anslått til å være 62 % for dosen på 150 mg og 60 % for dosen på 300 mg.

Likevektskonsentrasjon ble oppnådd ved uke 16 etter en startdose på 600 mg og 300 mg annenhver uke. Samlet for de kliniske studiene (ECZTRA 1, ECZTRA 2 og ECZTRA 3) varierte median bunnkonsentrasjon i likevekt \pm SD fra $98,0 \pm 41,1$ mikrog/ml til $101,4 \pm 42,7$ mikrog/ml for 300 mg dose administrert annenhver uke.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var anslått gjennomsnittlig distribusjonsvolum for tralokinumab ca. 4,2 l.

Biotransformasjon

Det ble ikke utført spesifikke metabolismestudier, da tralokinumab er et protein. Tralokinumab forventes å bli brutt ned til små peptider og individuelle aminosyrer.

Eliminasjon

Tralokinumab elimineres gjennom en ikke-mettbar proteolytisk vei. Halveringstiden er 22 dager, noe som er i overensstemmelse med vanlige estimater for humane monoklonale IgG4-antistoffer rettet mot løselige cytokiner. I ECZTRA 1, ECZTRA 2 og ECZTRA 3 ble clearance anslått til å være 0,149 l/dag basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse. I fase 1-utprøvinger med intravenøs administrering ble clearance anslått til å være mellom 0,179 og 0,211 l/dag.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen for tralokinumab øker proporsjonalt med dosen av tralokinumab mellom 150–600 mg.

Legemiddelinteraksjoner

Effektene av tralokinumab på farmakokinetikken (PK) til CYP-substrater, koffein (CYP1A2), warfarin (CYP2C9), metoprolol (CYP2D6), omeprazol (CYP2C19) og midazolam (CYP3A) ble evaluert hos pasienter med atopisk dermatitt etter gjentatt administrasjon. Det ble ikke observert noen effekt på koffein og warfarin. Små numeriske endringer, som ikke var klinisk signifikante, ble observert på C_{max} for omeprazol, AUC for metoprolol og AUC og C_{max} for midazolam (den største forskjellen var for midazolam C_{max} , med en reduksjon på 22 %). Tralokinumab forventes derfor ikke å ha klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken til samtidige legemidler metabolisert av CYP-enzymene (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Kjønn

Kjønn ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen for tralokinumab som fastslått gjennom populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Alder

Alder ble ikke funnet å ha noen klinisk relevant påvirkning på den systemiske eksponeringen for tralokinumab som fastslått gjennom populasjonsfarmakokinetisk analyse. 109 forsøkspersoner over 65 år var inkludert i analysen.

Rase

Rase ble ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen for tralokinumab som fastslått gjennom populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Nedsatt leverfunksjon

Tralokinumab, et monoklonalt antistoff, forventes ikke å bli eliminert gjennom leveren i betydelig grad. Det har ikke blitt gjennomført noen kliniske studier for å evaluere effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til tralokinumab. Mild nedsettelse av leverfunksjonen ble ikke funnet å påvirke tralokinumabs farmakokinetikk som fastslått ved populasjonsfarmakokinetisk analyse. Det er svært lite tilgjengelige data om pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Tralokinumab, et monoklonalt antistoff, forventes ikke å bli eliminert gjennom nyrene i betydelig grad. Det har ikke blitt gjennomført noen kliniske studier for å evaluere effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til tralokinumab. Mild eller moderat nedsettelse av nyrefunksjon ble i en populasjonsfarmakokinetisk analyse ikke funnet å ha noen klinisk betydningsfull påvirkning på den systemiske eksponeringen for tralokinumab. Det er svært lite tilgjengelige data om pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Høy kroppsvekt

Eksponeringen for tralokinumab (AUC) var lavere hos forsøkspersoner med høy kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Tabell 8: Areal under kurven (AUC) etter vekt

Vekt (kg)		75	100	120	140
AUC (mikrog*dag/ml)		1 532	1 192	1 017	889
AUC-forhold 75 kg		1	0,78	0,66	0,57

Beregnet AUC ved likevekt for doseringsintervallet for 300 mg annenhver uke for en person med en gitt vekt basert på forholdet mellom clearance og vekt. $Clearance = 0,149 \times (W/75)^{0,873}$. $AUC = F \times dose/clearance$, der $F = 0,761$.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til tralokinumab hos pediatrike pasienter under 12 år har ennå ikke blitt studert. For ungdom i alderen 12 til 17 år med atopisk dermatitt var median bunnkonsentrasjon i likevekt \pm SD (ved uke 16) $112,8 \pm 39,2$ mikrog/ml for 300 mg dose administrert annenhver uke.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering (inkludert endepunkter for sikkerhetsfarmakologi) og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Mutagent potensial hos tralokinumab har ikke blitt evaluert, men det forventes ikke at monoklonale antistoffer endrer DNA eller kromosomer.

Det er ikke utført karsinogenisitetstudier med tralokinumab. En evaluering av tilgjengelig dokumentasjon om tralokinumab knyttet til hemming av IL-13 og toksikologiske data fra dyr indikerer ikke økt karsinogent potensial hos tralokinumab.

Utvidede pre- og postnatale studier med tralokinumab på aper påviste ingen bivirkninger hos mordyr eller avkommet deres opptil 6 måneder etter fødsel.

Det ble ikke observert noen effekt på fertilitetsparametre som reproduksjonsorganer, menstruasjonssyklus og spermanalyse hos seksuelt modne aper som ble behandlet subkutant med tralokinumab opptil 350 mg/dyr (hunddyr) eller 600 mg/dyr (hanndyr) (AUC-eksponering opptil 15 ganger høyere enn hos humane pasienter som fikk tralokinumab 300 mg hver 2. uke).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumacetattrihydrat (E 262)

Eddiksyre (E 260)

Natriumklorid

Polysorbat 80 (E 433)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Ferdigfylte sprøyter kan innenfor holdbarhetsdatoen om nødvendig oppbevares i romtemperatur ved opptil 25 °C i maksimalt 14 dager, uten å bli kjølt ned på nytt i denne perioden. Oppbevares ved høyst 25 °C. Hvis kartongen må fjernes permanent fra kjøleskapet, kan datoen for uttak noteres på kartongen. Når den har blitt fjernet fra kjøleskapet, må Adtralza brukes innen 14 dager eller kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml oppløsning i en silikonbelagt ferdigfylt sprøyte av type 1 med klart glass med påsatt kanyle, 27 gauge og 12,7 mm med tynn vegg i rustfritt stål, stempelpropp av elastomer, fingerflens og kanylehette.

Pakningsstørrelse:

- 2 ferdigfylte sprøyter
- Multipakning som inneholder 4 (2 pakninger à 2) ferdigfylte sprøyter
- Multipakning som inneholder 12 (6 pakninger à 2) ferdigfylte sprøyter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal være klar til blakk, fargeløs til blekgul. Hvis oppløsningen er grumsete, misfarget eller inneholder synlige partikler, skal ikke oppløsningen brukes. Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den er skadet eller har blitt mistet på en hard overflate.

Når ferdigfylte sprøyter med Adtralza har blitt tatt ut av kjøleskapet, bør de få ligge 30 minutter i romtemperatur før de injiseres.

Adtralza inneholder en steril injeksjonsvæske, oppløsning. Ubrukte produktrester i den ferdigfylte sprøyten skal kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juni 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Adtralza 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
tralokinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

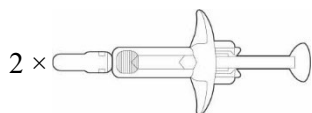
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg tralokinumab i 1 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetattrihydrat (E 262), eddiksyre (E 260), natriumklorid, polysorbat 80 (E 433)
og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning



2 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Subkutan bruk
Kun til engangsbruk
Skal ikke ristes.
Åpne her

Skal trykkes på innsiden av eskelokket:

**Les hele bruksanvisningen
før du injiserer Adtralza**



Vent 30 minutter
Vent 30 minutter for å la de
ferdigfylte sprøytene nå
romtemperatur før injeksjonen.



Bruk deretter begge sprøytene
Til en dose på 300 mg kreves det
to sprøyter på 150 mg. Injiser sprøytene
etter hverandre.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1554/001 2 ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Adtralza 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Adtralza 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
tralokinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

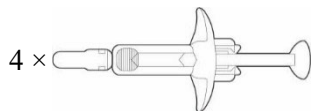
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg tralokinumab i 1 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

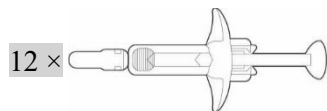
Hjelpestoffer: natriumacetattrihydrat (E 262), eddiksyre (E 260), natriumklorid, polysorbat 80 (E 433)
og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning



Multipakning: 4 (2 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter



Multipakning: 12 (6 pakninger med 2) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

Skal ikke ristes.

Åpne her

Bare på multipakningen som inneholder 4 (2 pakninger med 2) ferdigfylte
sprøyter.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1554/002 Multipakning som inneholder 4 (2 × 2) ferdigfylte sprøyter
EU/1/21/1554/003 Multipakning som inneholder 12 (6 × 2) ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Adtralza 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
DELPAKNING AV MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Adtralza 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
tralokinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

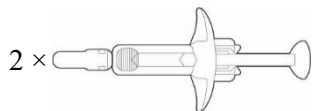
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg tralokinumab i 1 ml oppløsning (150 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumacetat trihydrat (E 262), eddiksyre (E 260), natriumklorid, polysorbat 80 (E 433)
og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning



2 ferdigfylte sprøyter
Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

Skal ikke ristes.

Åpne her

Skal trykkes på innsiden av eskelokket:

Les hele bruksanvisningen
før du injiserer Adtralza



Vent 30 minutter
Vent 30 minutter for å la de
ferdigfylte sprøytene nå
romtemperatur før injeksjonen.



Bruk deretter begge sprøytene
Til en dose på 300 mg kreves det
to sprøyter på 150 mg. Injiser sprøytene
etter hverandre.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1554/002 Multipakning som inneholder 4 (2 × 2) ferdigfylte sprøyter
EU/1/21/1554/003 Multipakning som inneholder 12 (6 × 2) ferdigfylte sprøyter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Adtralza 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER
ETIKETT**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Adtralza 150 mg inj.
tralokinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Adtralza 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte tralokinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Adtralza er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Adtralza
3. Hvordan du bruker Adtralza
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Adtralza
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Adtralza er og hva det brukes mot

Adtralza inneholder virkestoffet tralokinumab.

Tralokinumab er et monoklonalt antistoff (en type protein) som blokkerer virkemåten til et protein som kalles IL-13. IL-13 spiller en viktig rolle for utviklingen av symptomene på atopisk dermatitt.

Adtralza brukes til å behandle voksne pasienter og ungdom 12 år og eldre med moderat til alvorlig atopisk dermatitt, også kjent som atopisk eksem. Adtralza kan brukes sammen med andre legemidler mot eksem som du påfører huden, eller det kan brukes alene.

Bruk av Adtralza mot atopisk dermatitt kan gjøre eksemet bedre og redusere den kløen og smerten i huden som eksemet fører til.

2. Hva du må vite før du bruker Adtralza

Bruk ikke Adtralza:

- dersom du er allergisk overfor tralokinumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Adtralza, dersom du tror eller er usikker på om du kan være allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Adtralza.

Allergiske reaksjoner

I svært sjeldne tilfeller kan legemidler forårsake allergiske reaksjoner (overfølsomhet) og alvorlige allergiske reaksjoner som kalles anafylaksi. Du må være oppmerksom på tegn på slike reaksjoner (for eksempel pusteproblemer, hevelse i ansikt og munn og tunge, besvimelse, svimmelhet, en følelse av vektløshet (på grunn av lavt blodtrykk), elveblest, kløe og hudutslett) mens du bruker Adtralza. Hvis du merker tegn på en allergisk reaksjon, må du øyeblikkelig stoppe bruken av Adtralza og øyeblikkelig si fra til legen eller søke annen medisinsk hjelp. Slike tegn er ført opp i begynnelsen av avsnitt 4.

Parasittinfeksjon i innvoller

Adtralza kan redusere motstandsevnen din mot infeksjoner forårsaket av parasitter. Eventuelle parasittinfeksjoner bør behandles før du starter behandling med Adtralza. Informer legen dersom du har løs mage, gassdannelse, urolig mage, fettrik avføring eller uttørring, som kan være tegn på en parasittinfeksjon. Informer legen dersom du bor i eller reiser til et område hvor slike infeksjoner er vanlige.

Øyeproblemer

Snakk med lege dersom du har øyeproblemer som du har fått nylig, eller som har blitt verre – for eksempel øyesmerter eller synsendringer.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år, da sikkerhet og fordeler ved Adtralza hos denne populasjonen ennå ikke er kjent.

Andre legemidler og Adtralza

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått vaksinasjon eller skal få det.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Virkningen av Adtralza på gravide kvinner er ikke kjent. Gravide kvinner bør derfor unngå å bruke det med mindre legen råder dem til å bruke det.

Dersom du ammer, bør du og legen din avgjøre om du skal amme eller bruke Adtralza. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Adtralza vil redusere evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner.

Adtralza inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 150 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Adtralza

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg tralokinumab.

Hvor mye Adtralza som gis, og hvor lenge

Anbefalt dose hos voksne og ungdom med atopisk dermatitt:

- Legen vil avgjøre hvor mye Adtralza du trenger, og hvor lenge.

- Den anbefalte dosen er 600 mg (fire injeksjoner à 150 mg), etterfulgt av 300 mg (to injeksjoner à 150 mg) som gis hver 2. uke. Legen kan vurdere å gi deg en dose hver 4. uke, avhengig av hvor godt legemidlet virker hos deg.

Adtralza gis ved injeksjon under huden (kalt en subkutan injeksjon). Du og legen eller sykepleieren avgjør om du kan injisere Adtralza selv.

Dersom du skal injisere Adtralza selv, må du først få opplæring av lege eller sykepleier. En omsorgsperson kan også gi deg Adtralza-injeksjoner, etter først å ha fått opplæring.

Ikke rist sprøyten.

Les bruksanvisningen for sprøyten nøye før du injiserer Adtralza.

Dersom du tar for mye av Adtralza

Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du bruker mer av dette legemidlet enn du bør, eller hvis dosen gis for tidlig.

Dersom du har glemt å ta Adtralza

Dersom du av en eller annen grunn ikke får injisert en dose på riktig tidspunkt, injiserer du Adtralza så snart som mulig. Neste dose injiseres så på neste oppsatte tidspunkt i planen.

Dersom du avbryter behandling med Adtralza

Ikke slutt å bruke Adtralza uten å drøfte det med legen først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Adtralza kan forårsake alvorlige bivirkninger, blant annet allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som anafylaksi. Symptomer kan være:

- pustevansker
- hevelse i ansikt, munn og tunge
- besvimelse, svimmelhet, en følelse av vektløshet (lavt blodtrykk)
- elveblest
- kløe
- hudutslett

Dersom du merker tegn på allergisk reaksjon, må du slutte å bruke Adtralza og søke medisinsk hjelp øyeblikkelig.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjon i øvre luftveier (dvs. forkjølelse og sår hals)

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- røde øyne og kløe
- øyeinfeksjon
- reaksjoner på injeksjonsstedet (dvs. rødhet, hevelse)

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- øyebetennelse, som kan forårsake øyesmerter eller nedsatt syn

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Adtralza

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Adtralza kan om nødvendig oppbevares i originalpakningen ved romtemperatur ved opptil 25 °C i en periode på maksimalt 14 dager. Oppbevares ved høyst 25 °C. Kast ubrukt Adtralza som har vært oppbevart ved romtemperatur i mer enn 14 dager.

Hvis du må fjerne esken permanent fra kjøleskapet, skriver du ned dato for uttak på esken og bruker Adtralza innen 14 dager. Adtralza skal ikke kjøles ned på nytt i denne perioden.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at det er uklart, misfarget eller inneholder partikler. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Adtralza

- Virkestoff er tralokinumab.
- Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg tralokinumab i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er natriumacetattrihydrat (E 262), eddiksyre (E 260), natriumklorid, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Adtralza ser ut og innholdet i pakningen

Adtralza er en klar til melkeaktig, fargeløs til blekgul oppløsning som leveres i en ferdigfylt sprøyt av glass med nålesikring.

Adtralza er tilgjengelig i pakninger som inneholder 2 ferdigfylte sprøyter, eller i multipakninger som inneholder 4 (2 pakninger à 2) eller 12 (6 pakninger à 2) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Borola Ltd
Тел.: +359 2 9156 136

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 4000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

LEO Pharma
Tel: +36 1 439 6132

Malta

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

Nederland

LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge

LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich

LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

Polska

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

Portugal

LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

România

LEO Pharma Romania
Tel: +40 213121963

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Bruksanvisning med informasjon om hvordan Adtralza injiseres, står på den andre siden av dette vedlegget.

Bruksanvisning:
Adtralza
tralokinumab
Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Les disse instruksjonene før du begynner å bruke ferdigfylte sprøyter med Adtralza, og hver gang du får en ny pakning. Det kan være ny informasjon. Du bør også snakke med helsepersonell om den medisinske tilstanden eller behandlingen din.

Ta vare på bruksanvisningen, slik at du kan lese den igjen hvis du trenger det.

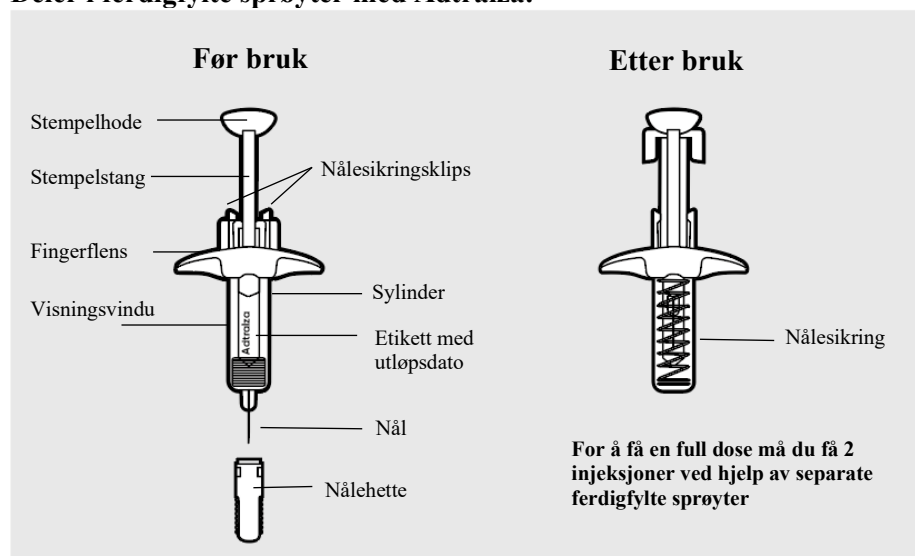
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 150 mg med tralokinumab.
De ferdigfylte sprøytene med Adtralza er kun til engangsbruk.

VIKTIG INFORMASJON

Viktig informasjon du må vite før du injiserer Adtralza:

- Før du injiserer Adtralza første gang, skal helsepersonell vise deg hvordan du klargjør og injiserer Adtralza ved hjelp av ferdigfylte sprøyter.
- **Ikke** prøv å injisere Adtralza før helsepersonell har vist deg riktig måte å injisere det på.
- Snakk med helsepersonell hvis du har spørsmål om hvordan Adtralza skal injiseres.
- **For å få full dose må du få 2 injeksjoner med Adtralza (1 sett med injeksjoner). Vi anbefaler at du skifter injeksjonsområde for hvert nye sett med injeksjoner.**
- Ferdigfylte sprøyter med Adtralza har en nålesikring som dekker nålen automatisk når injeksjonen er fullført.
- **Ikke** fjern nålehetten før du er klar til å injisere.
- Ferdigfylte sprøyter med Adtralza skal **ikke** deles med andre eller brukes flere ganger.

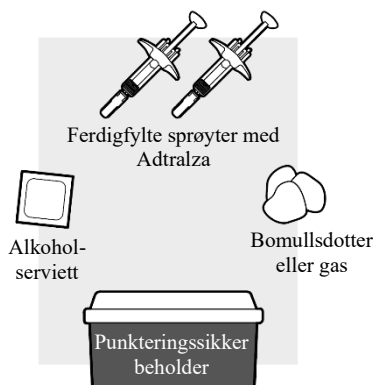
Deler i ferdigfylte sprøyter med Adtralza:



Hvordan du oppbevarer Adtralza

- **Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.**
- Oppbevar ferdigfylte sprøyter med Adtralza i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Oppbevar ferdigfylte sprøyter med Adtralza i originalpakningen for å beskytte mot lys helt til du er klar til å bruke dem.
- Ferdigfylte sprøyter med Adtralza skal **ikke** fryses. **Ikke** bruk dem hvis de har vært fryst.
- Adtralza kan oppbevares i originalpakningen ved romtemperatur ved opptil 25 °C i en periode på inntil 14 dager. Hvis esken med Adtralza fjernes permanent fra kjøleskapet, skriver du ned dato for uttak på esken og bruker Adtralza innen 14 dager. Kast sprøyter som har vært utenfor kjøleskap i mer enn 14 dager.

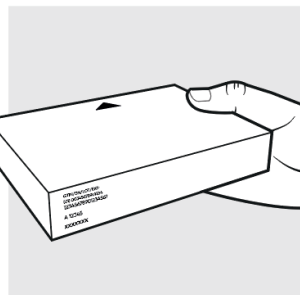
Trinn 1: Klargjøre injeksjon med Adtralza



1a: Finn frem det du trenger til injeksjonen

Til hver dose Adtralza trenger du:

- et rent og flatt underlag med godt lys, for eksempel et bord
- en eske Adtralza med 2 ferdigfylte sprøyter med Adtralza
- en alkoholserviett (følger ikke med i esken)
- rene gas- eller bomullsdotter (følger ikke med i esken)
- en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (følger ikke med esken).



1b: Ta esken med ferdigfylte sprøyter med Adtralza ut av kjøleskapet

- **Kontroller utløpsdatoen (EXP) på esken. Ikke bruk esken etter utløpsdatoen som er angitt på esken.**
- Kontroller at forseglingen på esken med Adtralza er intakt. **Ikke bruk de ferdigfylte sprøytene med Adtralza hvis forseglingen på esken er brutt.**

Ikke bruk de ferdigfylte sprøytene med Adtralza hvis sprøytene har blitt oppbevart ved romtemperatur i mer enn 14 dager.

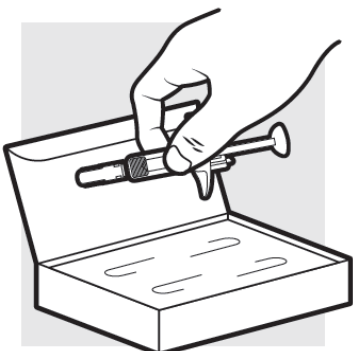


1c: La de ferdigfylte sprøytene med Adtralza oppnå romtemperatur

Plasser esken med Adtralza på et flatt underlag, og vent 30 minutter før du injiserer Adtralza, slik at de ferdigfylte sprøytene oppnår romtemperatur (20 °C til 25 °C). Dette bidrar til å gjøre injeksjonen med Adtralza mer behagelig.

- **Ikke varm opp ferdigfylte sprøyter på noen måte.**
- **Ikke rist sprøytene.**

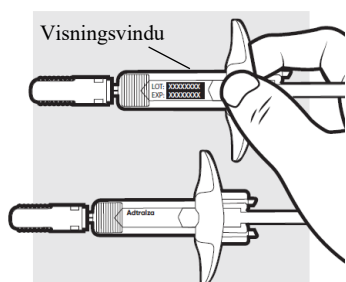
- **Ikke** fjern nålehetten fra den ferdigfylte sprøyten før du har kommet til trinn 3 og er klar til å injisere.
- **Ikke** legg sprøytene tilbake i kjøleskapet etter at de har nådd romtemperatur.



1d: Ta de ferdigfylte sprøytene med Adtralza ut av esken

Ta ut de 2 ferdigfylte sprøytene med Adtralza fra esken – én om gangen – ved å ta tak i sylindringen (ikke stempelstangen) på de ferdigfylte sprøytene med Adtralza.

- **Ikke** berør nålesikringsklipsene, slik at du unngår å aktivere nålesikringen for tidlig.
- **Ikke** fjern nålehetten fra den ferdigfylte sprøyten før du har kommet til trinn 3 og er klar til å injisere.



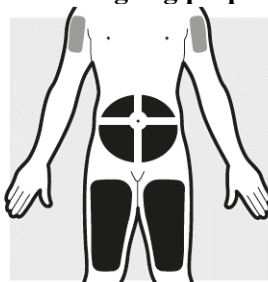
1e: Undersøk de 2 ferdigfylte sprøytene med Adtralza

- Sjekk at etikettene viser riktig navn på legemidlet, Adtralza.
- Sjekk utløpsdatoen på sprøytene.
- Sjekk legemidlet gjennom visningsvinduene. Legemidlet skal være klart til melkeaktig, fargeløst til blekgult.
- Ikke bruk ferdigfylte sprøyter med Adtralza dersom:
 - utløpsdatoen på sprøytene, er passert
 - legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder partikler
 - de ferdigfylte sprøytene ser skadet ut eller har blitt mistet.

Hvis du ikke kan bruke sprøytene, kaster du dem i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander og bruker nye sprøyter.

- Du kan se små luftbobler i væsken. Dette er normalt. Du trenger ikke å gjøre noe med det.

Trinn 2: Velge og preparere injeksjonsområde



- Kun injeksjon utført av omsorgsperson
- Selvinjeksjon eller injeksjon utført av omsorgsperson

2a: Velg område for injeksjonene

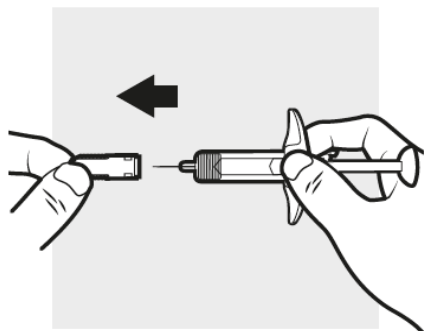
- Du kan injisere i:
 - Mageområdet (bukken).
 - Lårene.
 - Overarmen. Hvis du ønsker å bli injisert i overarmen, må en omsorgsperson utføre injeksjonene på deg.
- **Ikke** injiser i et område der huden er tynn, har blåmerker, er skjellaktig, skadet, hard eller dekket med eksem.
- **Ikke** injiser nærmere navlen enn 5 cm.



2b: Vask hendene og preparer huden

- Vask hendene med såpe og vann.
- Rengjør injeksjonsområdet for de 2 injeksjonene ved å bevege en alkoholserviett i sirkler.
 - La området tørke helt.
 - **Ikke** blås på eller berør det rengjorte området før injeksjonen.

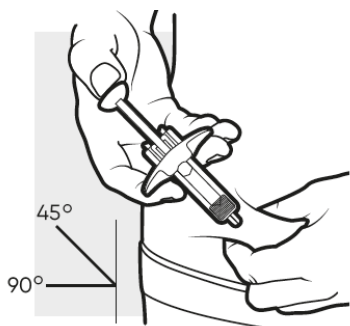
Trinn 3: Injisere Adtralza



3a: Trekk av nåleheten på sprøyten

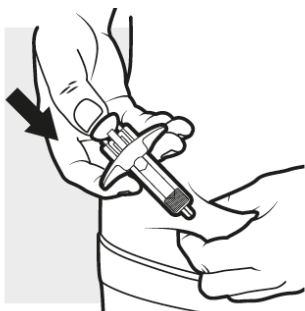
Hold sylindere på den ferdigfylte sprøyten med Adtralza med én hånd, trekk nåleheten rett av med den andre hånden, og kast hetten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander.

- **Ikke prøv å sette hetter tilbake på ferdigfylte sprøyter med Adtralza.**
- **Ikke** hold i stempelstangen eller -hodet mens du tar av nåleheten.
- Du vil kanskje se en dråpe væske i enden av nålen. Dette er normalt.
- **Ikke** ta på nålen eller la den berøre noen overflater.



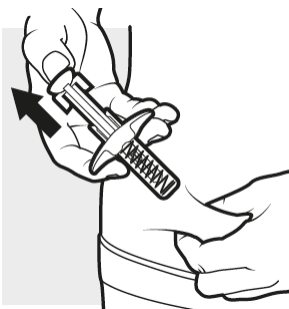
3b: Sett inn nålen

Klem forsiktig sammen en hudfold der du har rengjort injeksjonsområdet. Sett sprøyten helt i inn i huden i en vinkel på 45–90 grader med den andre hånden.



3c: Injiser legemidlet

Skyv stempelhodet helt inn med tommelen. Alt legemidlet har blitt injisert når du ikke kan trykke stempelhodet lenger inn.



3d: Slipp og ta ut

Ta tommelen vekk fra stempelhodet. Nålen går automatisk tilbake inn i sprøyten og låses på plass.

- Legg en tørr bomulls- eller gasdott på injeksjonsområdet i noen sekunder. Ikke gni injeksjonsområdet. Dekk om nødvendig over injeksjonsområdet med en liten bandasje.
- Det kan være litt blod eller væske der du har injisert. Dette er normalt.

Kast den brukte ferdigfylte sprøyten med Adtralza i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander. Se **trinn 5 «Kaste Adtralza»**.

Trinn 4: Injisere den andre sprøyten



For å få hele den foreskrevne dosen må du gi en injeksjon til. Finn frem en ny ferdigfylt sprøyte med Adtralza, og gjenta trinn 3 og 5.

Merk

Pass på at du gir den **andre injeksjonen** i det samme området av kroppen, men med minst 3 cm avstand fra den første.

Trinn 5: Kaste Adtralza



- Legg de brukte ferdigfylte sprøytene med Adtralza i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander rett etter bruk.
 - **Ikke** kast ferdigfylte sprøyter med Adtralza i husholdningsavfallet.
- Hvis du ikke har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en beholder for husholdningsavfall som:
 - er laget av kraftig plast
 - kan lukkes med et tettsittende, punkteringssikkert lokk, slik at skarpe gjenstander ikke kan stikke ut
 - står opprett og stabilt under bruk
 - er lekkasjesikker
 - er forsvarlig merket som farlig avfall.
- Når avfallsbeholderen for skarpe gjenstander er nesten full, må du kaste den i samsvar med de lokale retningslinjene for avfallshåndtering av avfallsbeholdere for skarpe gjenstander.
- **Ikke** lever brukte avfallsbeholdere for skarpe gjenstander til gjenvinning.