

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adtralza 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 150 mg Tralokinumab in 1 ml Lösung (150 mg/ml).

Adtralza 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 300 mg Tralokinumab in 2 ml Lösung (150 mg/ml).

Tralokinumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Maus-Myelomzellen hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigspritze, entsprechend 0,1 mg/ml.

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Fertigpen, entsprechend 0,1 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösung, pH 5,5 und Osmolarität von etwa 280 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Adtralza wird angewendet zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Tralokinumab-Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt 600 mg als Anfangsdosis, verabreicht entweder als:

- vier Injektionen zu je 150 mg in Form von Fertigspritzen
oder
- zwei Injektionen zu je 300 mg in Form von Fertigpens.

Auf diese Anfangsdosis folgt eine 300 mg-Injektion, die alle zwei Wochen wie folgt verabreicht wird entweder als:

- zwei Injektionen zu je 150 mg in Form von Fertigspritzen
oder
- eine Injektion zu 300 mg in Form eines Fertigpens.

Bei Patienten, die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann im Ermessen des Verschreibers eine Dosierung alle vier Wochen erwogen werden. Die Wahrscheinlichkeit zur Erhaltung einer erscheinungsfreien oder fast erscheinungsfreien Haut kann bei einer Dosierung alle vier Wochen geringer sein (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung kein Ansprechen zeigen, soll ein Absetzen der Behandlung erwogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung alle zwei Wochen weiter profitieren.

Tralokinumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Die Anwendung von topischen Kortikosteroiden kann, falls angemessen, einen zusätzlichen Effekt auf die Gesamtwirksamkeit von Tralokinumab haben (siehe Abschnitt 5.1). Topische Calcineurininhibitoren können angewendet werden, sollten aber nur auf die Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt bleiben.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die Verabreichung so schnell wie möglich nachgeholt werden. Danach ist die Dosierung zum regulär geplanten Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen begrenzte Daten bei Patienten > 75 Jahre vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen nur sehr begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion liegen nur sehr begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Hohes Körpergewicht

Bei Patienten mit hohem Körpergewicht (> 100 kg), die nach 16-wöchiger Behandlung eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, ist eine Reduzierung der Dosis auf alle vier Wochen möglicherweise nicht angebracht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tralokinumab bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Die Fertigspritze bzw. der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Fertigspritzen bzw. die Fertigpens aus dem Kühlschrank genommen wurden, sollen sie vor der Injektion Zimmertemperatur annehmen. Dies dauert:

- 30 Minuten bei Verwendung von Fertigspritzen
- 45 Minuten bei Verwendung von Fertigpens.

Tralokinumab wird subkutan in den Oberschenkel oder den Bauch injiziert, außerhalb eines 5 cm großen Bereiches um den Bauchnabel. Bei Verabreichung durch eine andere Person kann die Injektion auch in den Oberarm erfolgen.

Für die Anfangsdosis von 600 mg sollen vier 150 mg-Fertigspritzen oder zwei 300 mg-Fertigpens nacheinander an unterschiedlichen Injektionsstellen innerhalb derselben Körperregion verabreicht werden.

Es wird empfohlen für jede Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Tralokinumab darf nicht an Stellen, an denen die Haut empfindlich oder verletzt ist, oder in Narbengewebe bzw. Hämatome injiziert werden.

Tralokinumab kann durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson verabreicht werden, sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet. Vor der Anwendung sind Patienten und/oder Pflegepersonen in der Verabreichung von Tralokinumab angemessen zu schulen. Eine ausführliche Gebrauchsanweisung ist am Ende der Packungsbeilage enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Wenn eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, soll die Anwendung von Tralokinumab beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bindehautentzündung

Patienten, die mit Tralokinumab behandelt werden und eine Bindehautentzündung entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Helminthose

Patienten mit bekannter Helminthose wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Tralokinumab die Immunantwort auf eine Helminthose durch Inhibition des IL-13-Signalwegs beeinflusst.

Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind vor Einleitung der Tralokinumab-Therapie zu behandeln. Wenn sich Patienten während der Tralokinumab-Therapie infizieren und auf eine Behandlung der Helminthose nicht ansprechen, ist die Behandlung mit Tralokinumab zu unterbrechen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Tralokinumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen sind. Die Immunantworten auf Tetanus-Totimpfstoff und Meningokokken-Impfstoff wurden untersucht (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Tralokinumab den Impfstatus der Patienten mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 150-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Nebenwirkungen von sonstigen Bestandteilen

Adtralza enthält Polysorbat 80 (E 433) als sonstigen Bestandteil. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Tralokinumab mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen wurden nicht untersucht.

Die Immunantworten auf Totimpfstoffe wurden in einer Studie in Erwachsenen mit atopischer Dermatitis untersucht, die mit einer Anfangsdosis von 600 mg (vier 150 mg Injektionen), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion verabreicht, behandelt wurden. Nach einer 12-wöchigen Anwendung von Tralokinumab wurden die Patienten mit einem Tdap(Tetanus-Diphtherie-azelluläre Pertussis)-Kombinationsimpfstoff sowie einem Meningokokkenimpfstoff geimpft und die Immunantworten nach 4 Wochen beurteilt. Die Antikörperantworten auf sowohl den Tetanusimpfstoff als auch den Meningokokkenimpfstoff waren bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten und den mit Placebo behandelten Patienten ähnlich. In der Studie wurden keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Tralokinumab beobachtet. Daher können mit Tralokinumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte Impfstoffe oder Totimpfstoffe erhalten.

Für Informationen zu Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4.

Wechselwirkung mit Cytochrom P450

Es ist nicht zu erwarten, dass Tralokinumab durch hepatische Enzyme verstoffwechselt oder renal ausgeschieden wird. Klinisch-relevante Wechselwirkungen zwischen Tralokinumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von metabolisierenden Enzymen sind nicht zu erwarten. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Die Auswirkungen von Tralokinumab - nach wiederholter Anwendung - auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten, Koffein (CYP1A2), Warfarin (CYP2C9), Metoprolol (CYP2D6), Omeprazol (CYP2C19) und Midazolam (CYP3A) wurden bei Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht. Für Koffein und Warfarin wurden keine Wirkungen beobachtet. Kleine numerische Veränderungen, die nicht klinisch signifikant waren, wurden für die C_{max} von Omeprazol, die AUC von Metoprolol und die AUC und die C_{max} von Midazolam beobachtet (der größte Unterschied war der für die C_{max} von Midazolam mit einer Abnahme von 22%). Daher ist ein klinisch relevanter Einfluss von Tralokinumab auf die Pharmakokinetik von Begleitarmitteln, die durch die CYP-Enzyme metabolisiert werden, nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tralokinumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Tralokinumab während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tralokinumab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch absorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Tralokinumab verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keinerlei Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane sowie die Anzahl, Motilität und Morphologie von Spermien (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tralokinumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (23,4 %; hauptsächlich als Erkältung gemeldet), Reaktionen an der Injektionsstelle (7,2 %), Konjunktivitis (5,4 %) sowie allergische Konjunktivitis (2,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf dem Zeitraum der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen der gepoolten Daten aus 5 Studien in der atopische Dermatitis-Population.

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig Häufig	Infektionen der oberen Atemwege Konjunktivitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich	Konjunktivitis allergisch Keratitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Langzeitsicherheit von Tralokinumab wurde in 2 Monotherapie-Studien über bis zu 52 Wochen und in einer Kombinationsstudie mit topischen Kortikosteroiden über bis zu 32 Wochen untersucht. Die Langzeitsicherheit von Tralokinumab wird weiter in einer offenen Verlängerungsstudie (ECZTEND) für bis zu 5 Jahre Behandlung bei Erwachsenen und für bis zu 2 Jahre bei Jugendlichen ab 12 Jahre und älter mit mittelschwerer bis schwerer AD (atopische Dermatitis) untersucht, die alle zwei Wochen 300 mg Tralokinumab erhalten (Q2W). Die Langzeitsicherheitsdaten stimmten im Allgemeinen mit dem Sicherheitsprofil überein, das bis Woche 16 im Pool von 5 Studien mit Erwachsenen beobachtet wurde.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Konjunktivitis und verwandte Ereignisse

Konjunktivitis trat bei Patienten mit atopischer Dermatitis in den gepoolten Daten aus 5 Studien während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen unter Tralokinumab häufiger auf (5,4 %) als unter Placebo (1,9 %). Konjunktivitis wurde häufiger bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis berichtet als bei Patienten mit mittelschwerer atopischer Dermatitis, sowohl in der Tralokinumab-Gruppe (6,0 vs. 3,3 % während der Initialbehandlung) als auch in der Placebo-Gruppe (2,2 vs. 0,8 % während der Initialbehandlung). Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis innerhalb des Behandlungszeitraums ab oder war am Abklingen. Die Konjunktivitis-Rate lag in der initialen 16-wöchigen Behandlungsdauer bei 22,0 Ereignissen/100 Patientenjahre der Exposition. Die Konjunktivitis-Rate im Behandlungszeitraum der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (ECZTEND) betrug 2,93 Ereignisse/100 Patientenjahre der Exposition.

Keratitis wurde bei 0,5 % der mit Tralokinumab Behandelten während der Initialbehandlung berichtet. Die Hälfte dieser Ereignisse wurde als Keratokonjunktivitis eingestuft. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und von leichtem oder mäßigem Schweregrad und keines führte zum Behandlungsabbruch.

Die Keratitis-Rate lag in der initialen 16-wöchigen Behandlungsdauer bei 1,7 Ereignissen/100 Patientenjahre der Exposition. Die Keratitis-Rate im Behandlungszeitraum der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (ECZTEND) betrug 0,11 Ereignisse/100 Patientenjahre der Exposition.

Eosinophilie

Eosinophilie als unerwünschte Reaktion wurde unter Tralokinumab in 1,3 % der Patienten und unter Placebo in 0,3 % der Patienten während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen berichtet (gepoolte Daten aus 5 Studien). Bei Patienten, die mit Tralokinumab behandelt wurden, kam es im Durchschnitt zu einem höheren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber Baseline als bei Patienten unter Placebo. Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde während der Initialbehandlung bei 1,2 % der mit Tralokinumab behandelten Patienten und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo festgestellt. Dieser Anstieg bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten war jedoch nur vorübergehend, und die durchschnittlichen Eosinophilenzahlen gingen unter fortgeführter Behandlung auf Baseline zurück. Das Sicherheitsprofil für Patienten mit Eosinophilie war mit dem aller Patienten vergleichbar.

Eczema herpeticum

Eczema herpeticum wurde bei 0,3 % der mit Tralokinumab behandelten Patienten und bei 1,5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen berichtet (gepoolte Daten aus 5 Studien zu atopischer Dermatitis). Die Rate von Eczema herpeticum in der initialen, 16-wöchigen Behandlungsperiode betrug 1,2 Ereignisse/100 Patientenjahre der Exposition.

tion. Die Ekzema herpeticum-Rate betrug im Behandlungszeitraum der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (ECZTEND) 0,67 Ereignisse/100 Patientenjahre der Exposition.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann auch Tralokinumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

Das Auftreten von ADA (*Anti Drug Antibody*, Anti-Wirkstoff-Antikörper) war nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit assoziiert bei Patienten, die Tralokinumab bis zu 6 Jahre lang erhielten (in Phase-2/Phase-3-Studien zu atopischer Dermatitis, gefolgt von der Langzeitverlängerungsstudie ECZTEND).

Keine immunogenitätsbedingten unerwünschten Ereignisse wie Immunkomplexerkrankung, Serumkrankheit/serumkrankheitsähnliche Reaktionen oder Anaphylaxie wurden beobachtet.

In ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 und der Studie zur Impfantwort betrug die Inzidenz von ADA im Zeitraum bis zu 16 Wochen 1,4 % bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten und 1,3 % bei Patienten unter Placebo. Neutralisierende Antikörper wurden bei 0,1 % der Patienten unter Tralokinumab und bei 0,2 % der Patienten unter Placebo beobachtet.

Die Inzidenz von ADA betrug bei den bis zu 52 Wochen mit Tralokinumab behandelten Patienten 4,6 %; 0,9 % hatten anhaltende ADA und 1,0 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Die ADA-Inzidenzen bei Patienten, die Tralokinumab bis zu 6 Jahre lang erhielten (in Phase-2/Phase-3-Studien zu atopischer Dermatitis, gefolgt von der Langzeitverlängerungsstudie ECZTEND), waren ähnlich wie ADA-Inzidenzen, die nach 52 Wochen in den Studien ECZTRA 1 und 2 beobachtet wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerzen und Rötung) traten während der Initialbehandlung von bis zu 16 Wochen bei Patienten, die Tralokinumab erhielten, häufiger (7,2 %) im Vergleich zu Placebo (3,0 %) auf (gepoolte Daten aus 5 Studien). Über alle Behandlungszeiträume der 5 atopische Dermatitis-Studien war die überwiegende Mehrzahl (99 %) der Reaktionen an der Injektionsstelle leicht oder mäßig und nur wenige (< 1 %) Patienten brachen die Behandlung mit Tralokinumab ab. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle waren von kurzer Dauer. Etwa 76 % der Ereignisse klangen innerhalb von 1 bis 5 Tagen ab.

Die Rate der Reaktionen an der Injektionsstelle betrug in den ersten 16 Wochen der Behandlung 51,5 Ereignisse/100 Patientenjahre der Exposition. Die Rate der Reaktionen an der Injektionsstelle während des Behandlungszeitraums der offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (ECZTEND) lag bei 5,89 Ereignissen/100 Patientenjahre der Exposition.

Pädiatrische Population

Die Sicherheit von Tralokinumab wurde bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (Jugendliche) mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis in einer Monotherapie-Studie mit 289 Jugendlichen (ECZTRA 6) sowie in einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (ECZTEND) mit 127 Jugendlichen, die von ECZTRA 6 umgestellt wurden, beurteilt. Das Sicherheitsprofil von Tralokinumab bei diesen Patienten, die über den Zeitraum der Initialbehandlung von 16 Wochen und den Langzeit-Behandlungszeitraum von 52 Wochen in ECZTRA 6 sowie in einer Langzeit-Behandlungsdauer bis zu 2 Jahren (ECZTEND) beobachtet wurden, war dem Sicherheitsprofil aus Studien mit erwachsenen Teilnehmern insgesamt ähnlich. Allerdings wurde unter Tralokinumab bei Jugendlichen (1,0 % bei der ECZTRA 6 Studie) in der initialen Behandlungsdauer von 16 Wochen eine geringere Häufigkeit von Patienten mit Konjunktivitis beobachtet als bei Erwachsenen (5,4 % im Pool von 5 Studien), und anders als bei Erwachsenen war die Häufigkeit einer allergischen Konjunktivitis bei jugendlichen Patienten unter Tralokinumab und Placebo ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Tralokinumab. In klinischen Studien mit Tralokinumab wurden einzelne intravenöse Dosen von bis zu 30 mg/kg und mehrere subkutane Dosen von 600 mg alle 2 Wochen über 12 Wochen gut vertragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide, ATC-Code: D11AH07.

Wirkmechanismus

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Tralokinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der spezifisch an das Typ-2-Zytokin Interleukin-13 (IL-13) bindet und dessen Wechselwirkung mit den IL-13-Rezeptoren hemmt. Tralokinumab neutralisiert die biologische Aktivität von IL-13, indem es dessen Wechselwirkung mit dem Rezeptorkomplex IL-13Rα1/IL-4Rα blockiert.

IL-13 ist ein wesentlicher Treiber für entzündliche Erkrankungen des Typs 2 beim Menschen, wie z. B. bei atopischer Dermatitis, und die Hemmung des IL-13-Signalwegs mit Tralokinumab bei Patienten verringert viele der Mediatoren der Typ-2-Entzündung.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien führte die Behandlung mit Tralokinumab zu reduzierten Spiegeln von Typ-2-Entzündungsbiomarkern sowohl in Hautläsionen (CCL17, CCL18 und CCL26) als auch im Blut (CCL17, Periostin und IgE). In Hautläsionen führte die Behandlung mit Tralokinumab auch zu einer Abnahme der Epidermisdicke und zu einem Anstieg des Markers für die Integrität der epithelialen Barriere (Loricrin). Die Besiedlung der Haut mit *Staphylococcus aureus* war bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten um mehr als das 10-fache reduziert. Die Behandlung mit Tralokinumab hatte zudem eine Verschiebung des Lipidprofils des *Stratum corneum* von läsionaler zu nicht-läsionaler Haut zur Folge, was auf eine Verbesserung der Integrität der Hautbarriere hinweist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab als Monotherapie und mit begleitender Anwendung von topischen Kortikosteroiden (TCS) wurden in drei pivotalen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTRA 3) in 1 976 Patienten (≥ 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis) untersucht. Die atopische Dermatitis wurde durch einen IGA (*Investigator's Global Assessment*)-Wert von 3 oder 4 (mittelschwer oder schwer), einem EASI-Wert (*Eczema Area and Severity Index*) von ≥ 16 bei Baseline und einer betroffenen Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) von ≥ 10 % definiert. Geeignete Patienten, die in die drei Studien eingeschlossen wurden, hatten zuvor nur unzureichend auf topische Arzneimittel angesprochen.

In allen drei Studien erhielten die Patienten 1) eine Anfangsdosis von 600 mg Tralokinumab (vier Injektionen zu je 150 mg) an Tag 1, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen (Q2W) bis Woche 16 oder 2) ein entsprechendes Placebo. In ECZTRA 3 erhielten die Patienten bei Bedarf begleitend topische Kortikosteroide auf aktive Läsionen. Tralokinumab wurde in allen Studien als subkutane (s.c.) Injektion verabreicht.

In ECZTRA 1 und ECZTRA 2 wurden zur Beurteilung der Aufrechterhaltung des Ansprechens Patienten, die auf die initiale 16-wöchige Behandlung mit Tralokinumab ansprachen (d. h. IGA 0 oder 1 oder EASI-75 erreichten), re-randomisiert auf 1) Tralokinumab 300 mg Q2W oder 2) Tralokinumab 300 mg Q4W (abwechselnd Tralokinumab 300 mg und Placebo Q2W) oder 3) Placebo Q2W bis zu 52 Wochen. Die primären Endpunkte für die Beurteilung der Erhaltung des Ansprechens waren IGA 0 oder 1 und EASI-75 in Woche 52. Patienten, die auf die 16-wöchige Initialbehandlung mit Placebo ansprachen, wurden auf Placebo fortgeführt. Patienten, die in Woche 16 IGA 0 oder 1 oder EASI-75 nicht erreichten, und Patienten, deren Ansprechen während der Erhaltungsphase nicht aufrechterhalten werden konnte, wurden auf eine Open-label-Behandlung mit Tralokinumab 300 mg Q2W mit optionaler Anwendung von TCS umgestellt. Der Behandlungszeitraum der Studien betrug 52 Wochen.

In ECZTRA 3 wurden Patienten, die auf die 16-wöchige Initialbehandlung mit Tralokinumab + TCS ansprachen (d. h. IGA 0 oder 1 oder EASI-75 erreichten), re-randomisiert auf 1) Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS oder 2) Tralokinumab 300 mg Q4W + TCS (abwechselnd Tralokinumab 300 mg und Placebo Q2W) für bis zu 32 Wochen. Die primären Endpunkte für die Beurteilung der Erhaltung des Ansprechens waren IGA 0 oder 1 und EASI-75 in Woche 32. Patienten, die auf die 16-wöchige Initialbehandlung mit Placebo + TCS ansprachen, wurden auf Placebo + TCS fortgeführt. Patienten, die in Woche 16 IGA 0 oder 1 oder EASI-75 nicht erreichten, wurden auf Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS umgestellt, unabhängig von ihrer initialen Behandlung. Der Behandlungszeitraum der Studie betrug 32 Wochen.

In ECZTRA 1 wurden 802 Patienten eingeschlossen (199 auf Placebo, 603 auf Tralokinumab 300 mg Q2W).

In ECZTRA 2 wurden 794 Patienten eingeschlossen (201 auf Placebo, 593 auf Tralokinumab 300 mg Q2W).

In ECZTRA 3 wurden 380 Patienten eingeschlossen (127 auf Placebo + TCS, 253 auf Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS).

Endpunkte

In allen drei pivotalen Studien waren die primären Endpunkte das Erreichen von IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) und eine mindestens 75%ige Reduktion des EASI-Wertes (EASI-75) in Woche 16 gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte waren die Verringerung des Juckreizes, definiert als Verbesserung um mindestens 4 Punkte auf der NRS (*Numeric Rating Scale*) für den schlimmsten täglichen Pruritus, Reduktion des SCORAD-Wertes (*SCORing Atopic Dermatitis*) sowie die Veränderung im DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), jeweils zwischen Baseline und Woche 16. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren Reduktion des EASI-Wertes um mindestens 50 % bzw. 90 % (EASI-50 bzw. EASI-90) und Reduktion auf der NRS (Wochenmittelwert) für den schlimmsten täglichen Pruritus in Woche 16 gegenüber Baseline. Weitere Endpunkte waren die Veränderung von Baseline bis Woche 16 des POEM-Wertes (*Patient Oriented Eczema Measure*), eine Verbesserung des POEM-Wertes um mindestens 4 Punkte und *Eczema-related Sleep* NRS.

Patientencharakteristika bei Baseline

In den Monotherapie-Studien (ECZTRA 1 und ECZTRA 2) lag das mittlere Alter über alle Behandlungsgruppen hinweg bei 37,8 Jahren, 5,0 % der Patienten waren mindestens 65 Jahre alt, das mittlere Körpergewicht lag bei 76,0 kg, 40,7 % waren Frauen, 66,5 % Weiße, 22,9 % Asiaten und 7,5 % Schwarze. In diesen Studien hatten 49,9 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3 (mittelschwere atopische Dermatitis), 49,7 % hatten einen Baseline-IGA-Wert von 4 (schwere atopische Dermatitis) und 42,5 % der Pati-

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
 Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

enten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva (Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat) erhalten. Der mittlere Baseline-EASI-Wert lag bei 32,3, der mittlere Baseline-Wert des NRS für den schlimmsten täglichen Pruritus war 7,8, der mittlere Baseline-DLQI-Wert war 17,3, der mittlere Baseline-SCORAD-Wert war 70,4, der mittlere Baseline-POEM-Wert war 22,8, und der mittlere Baseline-Wert der körperlichen bzw. mentalen Komponenten im Fragebogen SF-36 lag bei 43,4 bzw. 44,3.

In der Studie mit begleitender Anwendung von topischen Kortikosteroiden (ECZTRA 3) lag das mittlere Alter über beide Behandlungsgruppen bei 39,1 Jahren, 6,3 % der Patienten waren mindestens 65 Jahre alt, das mittlere Körpergewicht lag bei 79,4 kg, 45,0 % waren Frauen, 75,8 % Weiße, 10,8 % Asiaten und 9,2 % Schwarze. In dieser Studie hatten 53,2 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3, 46,3 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 4 und 39,2 % der Patienten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva erhalten. Der mittlere Baseline-EASI-Wert betrug 29,4, der mittlere Baseline-Wert des NRS für den schlimmsten täglichen Pruritus war 7,7, der mittlere Baseline-DLQI-Wert war 17,5, der mittlere Baseline-SCORAD-Wert war 67,6 und der mittlere Baseline-POEM-Wert war 22,3.

Klinisches Ansprechen

Monotherapie-Studien (ECZTRA 1 und ECZTRA 2), initialer Behandlungszeitraum Woche 0–16

In ECZTRA 1 und ECZTRA 2 von Baseline bis Woche 16 erreichte ein signifikant größerer Anteil an Patienten, die nach Randomisierung Tralokinumab erhielten, einen IGA 0 oder 1, EASI-75 und/oder eine Verbesserung des NRS für den schlimmsten täglichen Pruritus ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse der Tralokinumab-Monotherapie in Woche 16 in ECZTRA 1 und ECZTRA 2 (FAS)

Monotherapie				
	ECZTRA 1		ECZTRA 2	
	Woche 16		Woche 16	
	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W	Placebo	Tralokinumab 300 mg Q2W
Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten (FAS)	197	601	201	591
IGA 0 oder 1, % Responder ^{a,b)}	7,1	15,8 [#]	10,9	22,2 [§]
EASI-50, % Responder ^{a)}	21,3	41,6 ^{§,e)}	20,4	49,9 ^{§,e)}
EASI-75, % Responder ^{a)}	12,7	25,0 [§]	11,4	33,2 [§]
SCORAD, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^{b)}	-17,2 (\pm 1,98)	-24,9 [§] (\pm 1,23)	-13,8 (\pm 2,00)	-26,9 [§] (\pm 1,06)
Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte, % Responder) ^{a,d)}	10,3 (20/194)	20,0 [#] (119/594)	9,5 (19/200)	25,0 [§] (144/575)
DLQI, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^{c)}	-5,7 (\pm 0,63)	-7,5 [#] (\pm 0,41)	-5,2 (\pm 0,68)	-8,6 [§] (\pm 0,36)

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate), SE = *standard error* (Standardfehler), FAS = *Full Analysis Set* – umfasst alle randomisierten Patienten, die behandelt wurden.

Bei Bedarf durften die Patienten, um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten.

- a) Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.
- b) Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala).
- c) Daten, die nach Einleitung einer Rescue-Therapie oder einem Behandlungsabbruch erhoben waren, wurden als fehlend betrachtet. Placebo-basierte multiple Imputation der fehlenden Daten.
- d) Der Prozentsatz errechnete sich relativ zur Zahl der Patienten mit einem Wert ≥ 4 bei Baseline.
- e) Keine Adjustierung bezüglich Multiplizität.

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

In beiden Monotherapie-Studien (ECZTRA 1 und ECZTRA 2) reduzierte Tralokinumab den Juckreiz im Vergleich zu Placebo bereits in Woche 1, gemessen als prozentuale Veränderung des NRS für den schlimmsten täglichen Pruritus gegenüber Baseline. Die Reduktion des Juckreizes wurde parallel zu den Verbesserungen der messbaren Symptome der atopischen Dermatitis und der Lebensqualität beobachtet.

In beiden Studien benötigten weniger Patienten, die auf Adtralza 300 mg Q2W randomisiert wurden, eine Rescue-Therapie (topische Kortikosteroide, systemische Kortikosteroide, nichtsteroidale Immunsuppressiva) als Patienten die auf Placebo randomisiert wurden (29,3 % versus 45,3 %, über beide Studien). Die Rescue-Therapie war häufiger erforderlich, wenn Patienten bei Baseline schwere atopische Dermatitis hatten (39,3 % unter Tralokinumab-Behandlung 100 mg Q2W vs. 56,7 % in der Placebo-Gruppe).

Monotherapie-Studien (ECZTRA 1 und ECZTRA 2), Zeitraum der Erhaltungstherapie (Woche 16–52)

Um die Aufrechterhaltung des Ansprechens zu untersuchen, wurden 185 Patienten aus ECZTRA 1 und 227 Patienten aus ECZTRA 2, die 16 Wochen lang mit Tralokinumab 300 mg Q2W behandelt wurden und in Woche 16 einen IGA-Wert von 0 oder 1 oder einen EASI-75 erreichten, zu einer weiteren 36-wöchigen Behandlung re-randomisiert. Die Behandlungsgruppen bestanden aus 1) 300 mg Tralokinumab alle zwei Wochen (Q2W) oder 2) alternierend Tralokinumab 300 mg und Placebo Q2W (Tralokinumab Q4W) oder 3) Placebo Q2W, für eine kumulative 52-wöchige Behandlungszeit. Die Ansprechraten (IGA 0/1 oder EASI-75) in den gepoolten Daten der Monotherapie betragen 56,2 % in Woche 52 für Tralokinumab 300 mg Q2W und 50 % für Tralokinumab 300 mg Q4W von Patienten, die in Woche 16 ein klinisches Ansprechen erreichten.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (IGA 0 oder 1 oder EASI-75) in Woche 52 bei Patienten, die in Woche 16 auf Tralokinumab 300 mg Q2W angesprochen hatten

Beurteilung in Woche 52	ECZTRA 1 Behandlungsschema Woche 16–52 ^{e)}			ECZTRA 2 Behandlungsschema Woche 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)}	51,3 ^{d)}	38,9 ^{d)}	47,4	59,3 ^{c)}	44,9 ^{d)}	25,0
% Responder ^{f)}	(20/39)	(14/36)	(9/19)	(32/54)	(22/49)	(7/28)
EASI-75 ^{a)}	59,6 ^{d)}	49,1 ^{d)}	33,3	55,8 ^{b)}	51,4 ^{c)}	21,4
% Responder ^{g)}	(28/47)	(28/57)	(10/30)	(43/77)	(38/74)	(9/42)

Bei Bedarf durften die Patienten, um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten.

- a) Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden in den Analysen als Non-Responder eingestuft. Der Prozentsatz errechnet sich relativ zur Zahl der Patienten mit einem Ansprechen in Woche 16.
- b) $p < 0,001$ im Vergleich zu Placebo
- c) $p < 0,05$ im Vergleich zu Placebo
- d) $p > 0,05$ im Vergleich zu Placebo
- e) Alle Patienten wurden zunächst in Woche 0 bis 16 mit Tralokinumab 300 mg Q2W behandelt.
- f) IGA 0/1 in Woche 52 wurde bei denjenigen Patienten ausgewertet, die in Woche 16 IGA 0/1 erreicht hatten.
- g) EASI-75 in Woche 52 wurde bei denjenigen Patienten ausgewertet, die in Woche 16 EASI-75 erreicht hatten.

Patienten, die auf Tralokinumab randomisiert wurden und in Woche 16 weder IGA 0 oder 1 noch EASI-75 erreichten, wurden in eine unverblindete Behandlung mit Tralokinumab 300 mg Q2W + optionalen TCS überführt. In Woche 52 erreichten von diesen 20,8 % in ECZTRA 1 und 19,3 % in ECZTRA 2 einen IGA 0 oder 1, und 46,1 % in ECZTRA 1 und 39,3 % in ECZTRA 2 einen EASI-75. Das klinische Ansprechen wurde im Wesentlichen von der fortgesetzten Tralokinumab-Behandlung und weniger durch die optionale Behandlung mit topischen Kortikosteroiden bestimmt.

32-wöchige Studie mit TCS-Begleitbehandlung (ECZTRA 3), Initialbehandlung Woche 0–16

Im Vergleich zu Placebo + TCS erreichte in ECZTRA 3 ein signifikant größerer Anteil der Patienten, die Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS erhielten, IGA 0 oder 1, den EASI-75 und/oder eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der NRS für den schlimmsten täglichen Pruritus (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse einer Tralokinumab-Kombinationstherapie mit TCS in Woche 16 in ECZTRA 3 (FAS)

Kombinationstherapie	ECZTRA 3	
	Woche 16	
	Placebo + TCS	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS
Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten (FAS)	126	252
IGA 0 oder 1, % Responder ^{a,b)}	26,2	38,9*
EASI-50, % Responder ^{a)}	57,9	79,4 ^{§, e)}
EASI-75, % Responder ^{a)}	35,7	56,0 [§]
SCORAD, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (± SE) ^{c)}	-26,7 (±1,83)	-37,5 [§] (±1,27)
Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte, % Responder) ^{a,d)}	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)
DLQI, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (± SE) ^{c)}	-8,8 (±0,57)	-11,6 [§] (±0,40)

LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate), SE = *standard error* (Standardfehler), FAS = *Full Analysis Set* – umfasst alle randomisierten Patienten, die behandelt wurden.

Bei Bedarf durften die Patienten, um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten. Die bereitgestellten TCS stellten keine Rescue-Therapie dar.

a) Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.

b) Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala).

c) Daten, die nach Einleitung einer Rescue-Therapie oder einem Behandlungsabbruch erhoben waren, wurden als fehlend betrachtet. Placebo-basierte multiple Imputation der fehlenden Daten.

d) Der Prozentsatz errechnet sich relativ zur Zahl der Patienten mit einem Wert ≥ 4 bei Baseline.

* p < 0,05, # p < 0,01, § p < 0,001.

In ECZTRA 3 wendeten Patienten, die von Woche 0 bis 16 Tralokinumab 300 mg Q2W erhielten, in Woche 16 um 50 % weniger der bereitgestellten topischen Kortikosteroiden an, als die Patienten, die Placebo erhielten.

In der Studie mit begleitender Anwendung von topischen Kortikosteroiden (ECZTRA 3) reduzierte Tralokinumab + TCS den Juckreiz im Vergleich zu Placebo + TCS bereits in Woche 2, gemessen an der prozentualen Veränderung des NRS für den schlimmsten täglichen Pruritus gegenüber der Baseline. Die Reduzierung des Juckreizes wurde parallel zu den Verbesserungen der messbaren Symptome der atopischen Dermatitis und der Lebensqualität beobachtet.

32-wöchige Studie mit begleitender Anwendung von topischen Kortikosteroiden (ECZTRA 3), Erhaltungsphase Woche 16–32

Um die Aufrechterhaltung des Ansprechens zu untersuchen, wurden Patienten, die in der ECZTRA-3-Studie 16 Wochen lang mit Tralokinumab 300 mg + TCS behandelt wurden und die in Woche 16 einen IGA-Wert von 0 oder 1 oder einen EASI-75 erreichten, zu einer weiteren 16-wöchigen Behandlung re-randomisiert. Die Behandlungsgruppen bestanden aus 1) Tralokinumab 300 mg alle zwei Wochen (Q2W) + TCS oder 2) alternierend Tralokinumab 300 mg + TCS und Placebo alle zwei Wochen (Tralokinumab Q4W) für eine kumulative 32-wöchige Behandlungszeit. Ein hoher Erhaltungseffekt der klinischen Wirksamkeit in Woche 32 konnte für Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS und auch Tralokinumab 300 mg Q4W + TCS bei den Patienten beobachtet werden, die in Woche 16 ein klinisches Ansprechen zeigten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse in Woche 32 bei Patienten, die in Woche 16 ein klinisches Ansprechen auf Tralokinumab 300 mg + TCS Q2W erreichten

	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS	Tralokinumab 300 mg Q4W + TCS
IGA 0/1 in Woche 32a) % Responderb)	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 in Woche 32a) % Responderc)	92,5 (62/67)	90,8 (59/65)

Bei Bedarf durften die Patienten, um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten.

a) Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft. Der Prozentsatz bezieht sich auf den Grundwert aller Patienten mit einem Ansprechen in Woche 16.

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze _____
Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen _____

b) IGA 0/1 in Woche 32 wurde bei den Patienten ausgewertet, die in Woche 16 IGA 0/1 erreicht hatten.

c) EASI-75 in Woche 32 wurde bei den Patienten ausgewertet, die in Woche 16 EASI-75 erreicht hatten.

Unter allen Patienten, die in Woche 16 entweder IGA 0 oder 1 oder EASI-75 erreichten, betrug die mittlere prozentuale Verbesserung in Woche 32 beim EASI-Wert gegenüber Baseline 93,5 %, wenn die Behandlung mit Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS fortgeführt wurde und 91,5 % für Patienten mit Tralokinumab 300 mg Q4W + TCS.

Patienten, die auf Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS randomisiert wurden und in Woche 16 weder IGA 0 oder 1 noch EASI-75 erreichten, erzielten in Woche 32 nach einer weiteren kontinuierlichen 16-wöchigen Behandlung mit Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS zu 30,5 % einen IGA 0/1 und zu 55,8 % einen EASI-75.

Die weitere Verbesserung bei den Patienten, die in Woche 16 weder IGA 0 oder 1 noch EASI-75 erreichten, ging mit der Verbesserung des NRS für den schlimmsten täglichen Pruritus und der objektiven Anzeichen der atopischen Dermatitis einschließlich SCORAD einher.

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse von Tralokinumab mit begleitenden TCS in Woche 16 und 32 in ECZTRA 3 bei Patienten mit Initialbehandlung mit Tralokinumab Q2W + TCS

	Behandlungsschema Woche 16–32 ^{d)}					
	Responder in Woche 16 ^{e)}				Non-Responder in Woche 16	
	Q2W + TCS		Q4W + TCS		Q2W + TCS	
<i>Randomisierte Patienten</i>	N = 69		N = 69		N = 95	
<i>Woche</i>	W16	W32	W16	W32	W16	W32
EASI-50, % Responder ^{a)}	100,0	98,6	97,1	91,3	63,2	76,8
EASI-90, % Responder ^{a)}	58,0	72,5	60,9	63,8	1,1	34,7
EASI, % LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (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)
Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte, % Responder) ^{a,c)}	63,2	70,6	64,2	61,2	27,4	38,9

LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate), SE = *standard error* (Standardfehler).

Bei Bedarf durften die Patienten, um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten.

a) Patienten, die eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden in den Analysen als Non-Responder eingestuft.

b) Daten, die nach Einleitung einer Rescue-Therapie oder einem Behandlungsabbruch erhoben waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

c) Der Prozentsatz errechnet sich relativ zur Zahl der Patienten mit einem Wert ≥ 4 bei Baseline.

d) Alle Patienten erhielten als Initialbehandlung Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS von Woche 0 bis Woche 16. Danach erhielten sie Tralokinumab 300 mg entweder Q2W + TCS oder Q4W + TCS.

e) Responder in Woche 16 werden definiert als Patienten, die IGA 0/1 und/oder EASI-75 erreichten.

Patientenberichtete Endpunkte

In beiden Monotherapiestudien (ECZTRA 1 und ECZTRA 2) und in der Studie mit begleitender Anwendung von topischen Kortikosteroiden (ECZTRA 3) verbesserte Tralokinumab 300 mg Q2W in Woche 16 die vom Patienten berichteten Symptome der atopischen Dermatitis, die mithilfe der POEM, und die Auswirkungen der atopischen Dermatitis auf den Schlaf, die mithilfe des *Eczema related Sleep* NRS im Vergleich zu Placebo gemessen wurden. Bei einem höheren Anteil an Patienten, die Tralokinumab erhielten, trat von Baseline bis Woche 16 eine klinisch bedeutsame Senkung der POEM-Werte (definiert als Verbesserung um mindestens 4 Punkte) im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab als Monotherapie bei Jugendlichen wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (ECZTRA 6) in 289 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Die atopische Dermatitis wurde durch einen IGA-Wert ≥ 3 bei der allgemeinen Beurteilung der Läsionen der atopischen Dermatitis anhand einer Schweregrad-Skala von 0 bis 4, einen EASI-Wert von ≥ 16 bei Baseline und eine betroffene BSA von ≥ 10 % definiert. Geeignete Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten zuvor nur unzureichend auf topische Arzneimittel angesprochen.

Die Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 600 mg oder 300 mg Tralokinumab an Tag 1, gefolgt von 300 mg Q2W bzw. 150 mg Q2W bis Woche 16. Zur Beurteilung der Aufrechterhaltung des Ansprechens bis Woche 52 wurden Patienten, die auf die initiale 16-wöchige Behandlung mit Tralokinumab 150 mg Q2W oder 300 mg Q2W ansprachen (d. h. IGA 0 oder 1 oder EASI-75 erreichten), ohne dass eine Rescue-Therapie eingesetzt wurde, auf Q2W oder Q4W re-randomisiert (Teilnehmer, die initial mit Tralokinumab 300 mg behandelt worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 re-randomisiert auf Tralokinumab 300 mg Q2W oder Traloki-

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

numab 300 mg Q4W; Teilnehmer, die initial mit Tralokinumab 150 mg behandelt worden waren, wurden im Verhältnis 1:1 re-randomisiert auf Tralokinumab 150 mg Q2W oder Tralokinumab 150 mg Q4W). Patienten, die in Woche 16 IGA 0/1 oder EASI-75 nicht erreichten, und Patienten, deren Ansprechen während der Erhaltungstherapiephase nicht aufrechterhalten werden konnte, sowie Patienten, die in der initialen Phase eine Rescue-Therapie anwendeten, wurden auf eine Open-label-Behandlung mit Tralokinumab 300 mg Q2W mit optionaler Anwendung von topischen Kortikosteroiden umgestellt. Patienten, die während der Initialbehandlung auf Placebo randomisiert waren und in Woche 16 ein klinisches Ansprechen erzielten, erhielten in der Erhaltungstherapiephase weiterhin Placebo Q2W.

In dieser Studie lag das mittlere Alter bei 14,6 Jahren, das mittlere Körpergewicht lag bei 61,5 kg; 48,4 % waren Mädchen; 56,7 % Weiße, 24,6 % Asiaten und 11,1 % Schwarze. Bei Baseline hatten 53,3 % der Patienten einen Baseline-IGA-Wert von 3 (mittelschwere atopische Dermatitis), 46,7 % hatten einen Baseline-IGA-Wert von 4 (schwere atopische Dermatitis), die mittlere betroffene BSA betrug 51,1 %, und 21,1 % der Patienten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva (Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat) erhalten. Zudem betrug bei Baseline der mittlere Baseline-EASI-Wert 31,7, der Baseline-Wert des NRS für den schlimmsten Pruritus bei Jugendlichen war 7,6, der mittlere Baseline-SCORAD-Wert war 67,8, der mittlere Baseline-POEM-Wert war 20,4 und der mittlere Baseline-CDLQI-Wert (*Children's Dermatology Life Quality Index*, Index für Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen bei Kindern) war 13,2. Insgesamt hatten 84,4 % der Patienten mindestens eine komorbide allergische Erkrankung, 68,2 % hatten allergische Rhinitis, 50,9 % hatten Asthma und 57,1 % hatten Lebensmittelallergien. Die primären Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) in Woche 16 und der Anteil an Patienten mit EASI-75 (Verbesserung des EASI-Werts um mindestens 75 % gegenüber der Baseline) in Woche 16. Sekundäre Endpunkte waren die Verringerung des Juckreizes, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit Verbesserung um ≥ 4 Punkte auf der NRS für den schlimmsten Pruritus bei Jugendlichen, die absolute Veränderung des SCORAD-Werts von Baseline bis Woche 16 sowie die absolute Veränderung im CDLQI von Baseline bis Woche 16. Zusätzliche sekundäre Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit EASI-50 und EASI-90. Weitere Endpunkte waren der Anteil an Patienten mit Verbesserung um ≥ 6 Punkte bei CDLQI und POEM in Woche 16.

Klinisches Ansprechen

Die Wirksamkeitsergebnisse in Woche 16 bei Jugendlichen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse der Tralokinumab-Monotherapie bei Jugendlichen in Woche 16 (FAS)

	ECZTRA 6		
	Placebo	Tralokinumab 150 mg Q2W	Tralokinumab 300 mg Q2W
Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten (FAS)	94	98	97
IGA 0 oder 1, % Responder ^{a, b}	4,3	21,4 [§]	17,5 [#]
EASI-50, % Responder ^a	13,8	45,9 ^e	51,5 ^e
EASI-75, % Responder ^a	6,4	28,6 [§]	27,8 [§]
SCORAD, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^c	-9,7 (\pm 3,3)	-23,5 [§] (\pm 2,7)	-26,0 [§] (\pm 2,5)
Pruritus-NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte, % Responder ^{a, d}	3,3 (3/90)	23,2 [§] (22/95)	25,0 [§] (24/96)
CDLQI, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^c	-3,8 (\pm 0,9)	-5,5 (\pm 0,7)	-6,2 [#] (\pm 0,7)

LS = *Least Squares* (Methode der kleinsten Quadrate), SE = *standard error* (Standardfehler), FAS = *Full Analysis Set* – umfasst alle randomisierten Patienten, die behandelt wurden.

Bei Bedarf durften die Patienten, um als unerträglich empfundene Symptome der atopischen Dermatitis zu lindern, nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erhalten.

a) Patienten, die zwischen Woche 2 und Woche 16 eine Rescue-Therapie erhielten oder bei denen Daten fehlten, wurden als Non-Responder eingestuft.

b) Responder wurde definiert als ein Patient mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ auf einer von 0 bis 4 reichenden IGA-Skala).

c) Daten, die nach Einleitung einer Rescue-Therapie oder einem Behandlungsabbruch erhoben waren, wurden als fehlend betrachtet. Placebo-basierte multiple Imputation der fehlenden Daten.

d) Der Prozentsatz errechnete sich relativ zur Zahl der Patienten mit einem Wert ≥ 4 bei Baseline.

e) Keine Adjustierung bezüglich Multiplizität.

*p < 0,05, #p < 0,01, §p < 0,001

Der Anteil an Patienten, die in Woche 16 EASI-90 erzielten, war in der Tralokinumab-Gruppe 150 mg (19,4 %) und der Tralokinumab-Gruppe 300 mg (17,5 %) höher als in der Placebo-Gruppe (4,3 %).

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze_____
Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen_____

In den Gruppen mit Tralokinumab 150 mg und Tralokinumab 300 mg wurden im Vergleich zu Placebo in Woche 16 größere Verbesserungen bei patientenberichteten Symptomen und Auswirkungen auf die Lebensqualität (z. B. Schlaf) beobachtet, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit Verbesserung des POEM-Werts um ≥ 6 Punkte und des Anteils an Patienten mit Verbesserung des CDLQI-Werts um ≥ 6 Punkte.

In Übereinstimmung mit den Monotherapie-Ergebnissen bei Erwachsenen weisen die Wirksamkeitsdaten unter Jugendlichen darauf hin, dass der in Woche 16 erzielte klinische Nutzen bis Woche 52 aufrechterhalten wird.

Von den Patienten, die auf Tralokinumab randomisiert wurden und in Woche 16 weder IGA 0 oder 1 noch EASI-75 erreichten oder die im Zeitraum der initialen Behandlung eine Rescue-Therapie anwendeten, und die in eine unverblindete Behandlung mit Tralokinumab 300 mg Q2W + optionalen TCS überführt wurden, erreichten in Woche 52 33,3 % einen IGA 0 oder 1 und 57,8 % einen EASI-75. Das klinische Ansprechen wurde im Wesentlichen von der fortgesetzten Tralokinumab-Behandlung und weniger durch die optionale Behandlung mit topischen Kortikosteroiden bestimmt.

Offene Verlängerungsstudie (ECZTEND)

In einer offenen Verlängerungsstudie (ECZTEND) wurde weiterhin die Langzeitwirksamkeit von Tralokinumab bei Erwachsenen (1545 Patienten) und bei Jugendlichen ab 12 Jahren und älter (127 Patienten) mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. Alle Patienten hatten bereits in den vorangegangenen Jahren bis zu einem Jahr an einer der früheren Tralokinumab-Studien teilgenommen. Für die Gesamtpopulation betrug die mediane und maximale Expositionszeit in der ECZTEND Studie 2,6 und 5,1 Jahre; bei jugendlichen Probanden betrug die mediane und maximale Expositionszeit in der ECZTEND Studie 1,8 und 2,2 Jahre.

Wirksamkeitsdaten von ECZTEND zeigen, dass der klinische Nutzen, der während der Erstbehandlung und der Erhaltungstherapie erzielt wurde, nachhaltig mit der Langzeitbehandlung mit jeweils 300 mg Tralokinumab alle zwei Wochen (Q2W) und bei Bedarf optionalen TCS aufrecht erhalten werden kann.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tralokinumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in atopischer Dermatitis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer subkutan (s.c.) verabreichten Tralokinumab-Dosis betrug die mediane Zeit bis zur maximalen Serumkonzentration (t_{max}) 5–8 Tage. Durch Populations-PK-Analyse wurde ermittelt, dass die absolute Bioverfügbarkeit von Tralokinumab nach s.c. Verabreichung bei 76 % liegt. In einer Phase-I-Studie (10 Probanden pro Studienarm) wurde die Bioverfügbarkeit für die 150 mg Dosis auf 62 % und für die 300 mg Dosis auf 60 % geschätzt.

Steady-State-Konzentrationen wurden nach einer Anfangsdosis von 600 mg gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen an Woche 16 erreicht. In allen klinischen Studien (ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTRA 3) lag die mittlere Talkonzentration (\pm SD) im Steady-State nach Gabe von 300 mg alle zwei Wochen zwischen $98,0 \pm 41,1 \mu\text{g/ml}$ und $101,4 \pm 42,7 \mu\text{g/ml}$.

Verteilung

Basierend auf populationsbezogener PK-Analyse wurde das Verteilungsvolumen von Tralokinumab auf etwa 4,2 l geschätzt.

Biotransformation

Es wurden keine spezifischen Metabolismus-Studien durchgeführt, da Tralokinumab ein Protein ist. Es wird erwartet, dass Tralokinumab zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren degradiert.

Elimination

Tralokinumab wird durch eine nicht sättigbare Proteolyse eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 22 Tage. Dies entspricht dem typischen Schätzwert für humane monoklonale IgG4-Antikörper, die gegen lösliche Zytokine gerichtet sind. In ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTRA 3 wurde durch Populations-PK-Analyse eine Clearance von 0,149 l/Tag ermittelt. In Phase-I-Studien mit intravenöser Verabreichung wurde ermittelt, dass die Clearance zwischen 0,179 und 0,211 l/Tag liegt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition gegenüber Tralokinumab steigt zwischen 150 und 600 mg proportional zur Dosis an.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht

Im Rahmen populationsbezogener PK-Analysen wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Geschlechts auf die systemische Exposition gegenüber Tralokinumab festgestellt.

Alter

Im Rahmen populationsbezogener PK-Analysen wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen des Alters auf die systemische Exposition gegenüber Tralokinumab festgestellt. In die Analyse wurden 109 Teilnehmer im Alter von über 65 Jahren aufgenommen.

Ethnische Zugehörigkeit

Im Rahmen populationsbezogener PK-Analysen wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Exposition gegenüber Tralokinumab festgestellt.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Tralokinumab als monoklonaler Antikörper einer signifikanten hepatischen Elimination unterliegt. Es wurden keine klinischen Studien dazu durchgeführt, inwieweit sich eine Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tralokinumab auswirkt. In populationsbezogenen PK-Analysen hatte eine leichte Leberfunktionsstörung keinen Einfluss auf die PK von Tralokinumab. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Nierenfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass Tralokinumab als monoklonaler Antikörper einer signifikanten renalen Elimination unterliegt. Es wurden keine klinischen Studien dazu durchgeführt, inwieweit sich eine Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tralokinumab auswirkt. In populationsbezogenen PK-Analysen hatte eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die systemische Exposition gegenüber Tralokinumab. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor.

Hohes Körpergewicht

Die Tralokinumab-Exposition (AUC) war bei Personen mit höherem Körpergewicht niedriger (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 8: Area under the curve (AUC) nach Gewicht

Körpergewicht (kg)	75	100	120	140
AUC (µg*Tag/ml)	1 532	1 192	1 017	889
Verhältnis AUC 75 kg	1	0,78	0,66	0,57

Berechnete AUC bei Steady-State für ein Dosier-Intervall von 300 mg Q2W für einen Patienten mit einem bestimmten Körpergewicht, basierend auf dem Verhältnis von Clearance und Körpergewicht (weight, W). $Clearance = 0,149 \times (W/75)^{0,873}$.

$AUC = F \times Dosis / Clearance$, bei $F = 0,761$.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tralokinumab bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren wurde noch nicht untersucht. Bei Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahren mit atopischer Dermatitis lag die mittlere Talkonzentration (\pm SD) im Steady-State (in Woche 16) nach Gabe von 300 mg alle zwei Wochen bei $112,8 \pm 39,2$ µg/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich sicherheitspharmakologischer Endpunkte) sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das mutagene Potenzial von Tralokinumab wurde nicht bewertet. Eine Veränderung der DNA oder Chromosomen durch monoklonale Antikörper wird jedoch nicht erwartet.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Tralokinumab durchgeführt. Eine Bewertung der vorliegenden Hinweise hinsichtlich einer IL-13-Inhibition und tiertoxikologischen Daten für Tralokinumab deuten nicht auf ein erhöhtes karzinogenes Potenzial von Tralokinumab hin.

Erweiterte prä- und postnatale Studien mit Tralokinumab in Affen ergaben keine unerwünschten Wirkungen bei den Muttertieren oder deren Nachkommen bis zu 6 Monaten post partum.

Bei geschlechtsreifen Affen zeigten sich nach subkutaner Behandlung mit Tralokinumab bis zu 350 mg/Tier (weibliche Tiere) oder 600 mg/Tier (männliche Tiere) (AUC-Exposition bis zu 15-fach höher als bei menschlichen Patienten, die alle 2 Wochen 300 mg Tralokinumab erhalten) keine Auswirkungen auf Fertilitätsparameter wie Fortpflanzungsorgane, Menstruationszyklus und Spermiyanalyse.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumacetat-Trihydrat (E 262)

Essigsäure (E 260)

Natriumchlorid

Polysorbat 80 (E 433)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze____
Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen_____

5 Jahre

Adtralza 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

3 Jahre

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder die Fertigpens im Originalkarton für höchstens 14 Tage innerhalb der Haltbarkeitsdauer bei Raumtemperatur bis 30 °C aufbewahrt werden, ohne in dieser Zeit erneut gekühlt zu werden. Nicht über 30 °C lagern. Wenn der Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnommen werden muss, soll das Datum der Entnahme aus der Kühlung auf dem Umkarton vermerkt werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss Adtralza innerhalb von 14 Tagen verbraucht oder entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Adtralza 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze aus silikonisiertem Klarglas Typ 1 mit einer ½ Zoll langen, dünnwandigen 27-Gauge-Edelstahlkanüle, einem Elastomer-Kolbenstopfen, vergrößerter Fingerauflage und Nadelschutz.

Packungsgröße:

- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 4 (2 Packungen zu je 2) Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 12 (6 Packungen zu je 2) Fertigspritzen

Adtralza 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

2 ml Lösung in einer Fertigspritze aus silikonisiertem Klarglas Typ 1 in einem Fertigpen mit einer ½ Zoll langen, dünnwandigen 27-Gauge-Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 2 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 (3 Packungen zu je 2) Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung soll klar bis opaleszent und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält. Die Fertigspritze bzw. der Fertigpen darf nicht verwendet werden, wenn sie bzw. er beschädigt ist oder auf eine harte Oberfläche gefallen ist.

Nachdem die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank genommen wurde, soll sie bzw. er vor der Injektion Zimmertemperatur annehmen. Dies dauert:

- 30 Minuten bei Verwendung von Fertigspritzen
- 45 Minuten bei Verwendung von Fertigpens

Adtralza enthält eine sterile Injektionslösung. In der Fertigspritze bzw. im Fertigpen verbliebene, nicht verwendete Reste des Arzneimittels sind zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/21/1554/001
EU/1/21/1554/002
EU/1/21/1554/003
EU/1/21/1554/004
EU/1/21/1554/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2021

Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze____
Adtralza® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen_____

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.