



Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

▼ 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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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, 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 beträgt 600 mg (vier Injektionen zu je 150 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg (zwei Injektionen zu je 150 mg) alle zwei Wochen als subkutane Injektion.

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). To-

pische 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 (≥ 65 Jahre)

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 Dosierung auf alle vier Wochen möglicherweise nicht angebracht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tralokinumab bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden. Nachdem die Fertigspritzen aus dem Kühlschrank genommen wurden, sollen sie vor der Injektion über 30 Minuten Zimmertemperatur annehmen.

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.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in vier Injektionen zu je 150 mg Tralokinumab an unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

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 Traloki-

numab 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 Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Tralokinumab mit



Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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.

Die Wirkungen von Tralokinumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten wurden nicht untersucht.

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 gepoolten Daten aus 5 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTRA 3, eine Dosisfindungsstudie und eine Impfstoff-Ansprechstudie) wurden 1 991 Teilnehmer mit subkutanen Tralokinumab-Injektionen mit oder ohne begleitende topische Kortikosteroide behandelt. Insgesamt wurden 807 Patienten mindestens 1 Jahr mit Tralokinumab behandelt.

In Tabelle 1 sind die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß folgender 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.

Siehe Tabelle 1

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. Das Sicherheitsprofil von Tralokinumab bis Woche 52 bzw. Woche 32 stimmte mit dem Sicherheitsprofil überein, das bis Woche 16 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 Tralokinu-

mal- 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. 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.

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/ μ l) 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). Über alle Behandlungszeiträume (gepoolte Daten aus 5 Studien) waren alle in der Tralokinumab-Gruppe berichteten Fälle von Eczema herpeticum nicht schwerwiegend, kein Fall war schwer und nur ein Ereignis führte zum dauerhaften Abbruch der Behandlung.

Immunogenität

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

ADA(Anti Drug Antibody)-Reaktionen waren nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Tralokinumab assoziiert.

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



Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

In ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 und der Studie zur Impfantwort betrug die Inzidenz von ADA-Reaktionen 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. Über alle Studienzeiträume betrug die Inzidenz von ADA-Reaktionen bei den mit Tralokinumab behandelten Patienten 4,6 %; 0,9 % hatten anhaltende ADA-Reaktionen und 1,0 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

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.

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: Mittel zur Behandlung der Dermatitis, exkl. Corticosteroide, ATC- Code: D11AH07.

Wirkmechanismus

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-13R α 1/IL-4R α 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tralokinumab als Monotherapie und mit begleitender Anwendung von topischen Kortikosteroiden wurden in drei pivotalen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (ECZTRA 1, ECZTRA 2 und ECZTRA 3) in 1 976 Patienten \geq 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 \geq 16 bei Baseline und einer betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) von \geq 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 (topical corticosteroids, TCS) 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 Patienten hatten in der Vergangenheit systemische Immunsuppressiva (Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin und



Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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).

Siehe Tabelle 2

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

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)

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.

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

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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

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 Kortikosteroide 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), Erhaltungstherapie Woche 16–32

Um die Aufrechterhaltung des Ansprechens zu untersuchen, wurden Patienten, die in der



Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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			ECZTRA 2		
	Behandlungsschema Woche 16–52 ^{e)}			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.

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 (\pm SE) ^{c)}	-26,7 (\pm 1,83)	-37,5 [§] (\pm 1,27)
Pruritus-NRS (Verbesserung um \geq 4 Punkte, % Responder) ^{a,d)}	34,1 (43/126)	45,4 [*] (113/249)
DLQI, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline (\pm SE) ^{c)}	-8,8 (\pm 0,57)	-11,6 [§] (\pm 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 \geq 4 bei Baseline.

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

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).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

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 fortge-

führt 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.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

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 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.

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).



Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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 32 ^{a)} % Responder ^{b)}	89,6 (43/48)	77,6 (38/49)
EASI-75 in Woche 32 ^{a)} % Responder ^{c)}	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.
- 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.

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

Randomisierte Patienten	Behandlungsschema Woche 16–32 ^{d)}					
	Responder in Woche 16 ^{e)}				Non-Responder in Woche 16	
	Q2W + TCS		Q4W + TCS		Q2W + TCS	
	N = 69		N = 69		N = 95	
Woche	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.

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 μ g/ml und 101,4 \pm 42,7 μ 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 Talkonzentrationen von Tralokinumab waren bei Personen mit höherem Körpergewicht niedriger (siehe Abschnitt 4.2).

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tralokinumab bei Kindern und Jugendlichen wurde noch nicht untersucht.

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



Adtralza® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Tabelle 7: 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 × Dosis / Clearance, bei F = 0,761.

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 Spermienanalyse.

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

3 Jahre

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen für höchstens 14 Tage innerhalb der Haltbarkeitsdauer bei Raumtemperatur bis 25 °C aufbewahrt werden, ohne in dieser Zeit erneut gekühlt zu werden. Nicht über 25 °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

1 ml (150 mg) 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

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 darf nicht verwendet werden, wenn sie beschädigt ist oder auf eine harte Oberfläche gefallen ist.

Nachdem die Fertigspritzen mit Adtralza aus dem Kühlschrank genommen wurden, sollen sie vor der Injektion 30 Minuten lang Zimmertemperatur annehmen.

Adtralza ist steril. In der Fertigspritze verbliebene, nicht verwendete Reste des Arzneimittels sind zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Erstzulassung:
17. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt