

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**ADTRALZA**[®]

Injection de tralokinumab

Seringue préremplie à usage unique

150 mg/1 mL

Solution pour injection sous-cutanée

Immunomodulateur, inhibiteur des interleukines
Code ATC : D11AH07

LEO Pharma Inc.
Toronto, Ontario
M2H 3S8
www.leo-pharma.ca

Date d'approbation initiale :
13 octobre 2021

Date de révision :
3 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 261661

® Marque déposée de LEO Pharma A/S utilisée sous licence par LEO Pharma Inc. Canada

RÉCENTS CHANGEMENTS MAJEURS À L'ÉTIQUETTE

1 Indications	02/2023
1 Indications, 1.1 Enfants	02/2023
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	02/2023
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	02/2023
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	02/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTS CHANGEMENTS MAJEURS À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6	
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Adolescents ..	11

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)	12
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %) – Adolescents.....	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	12
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.3	Interactions médicament-comportement.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		17
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études.....	18
14.2	Résultats des études.....	21
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	26
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		28
DIRECTIVES POUR L'UTILISATION.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adtralza (injection de tralokinumab) est indiqué pour le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et atteints de dermatite atopique modérée à sévère chez qui la maladie n'est pas adéquatement contrôlée par des traitements topiques sous ordonnance ou quand ces traitements ne sont pas appropriés.

Adtralza peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée, et par conséquent, l'indication pédiatrique chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 1 605 patients exposés à Adtralza au cours de la période initiale de traitement de 16 semaines dans les 5 études cliniques sur la dermatite atopique chez les adultes, un total de 77 patients étaient âgés ≥ 65 ans. Malgré le fait que le nombre de patients âgés de 65 ans et plus soit limité, les données des études cliniques suggèrent qu'il n'y a pas de différences en termes d'innocuité et d'efficacité entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients âgés.

2 CONTRE-INDICATIONS

Adtralza est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce médicament, y compris tout ingrédient non médicinal, ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter [\(6\)](#) la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Adtralza peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques. Adtralza peut être utilisé avec des inhibiteurs topiques de la calcineurine.
- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique chez les enfants âgés de moins de 12 ans, car aucune donnée n'est disponible pour ce groupe d'âge [voir [\(1,1\)](#) INDICATIONS, Enfants].

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose d'Adtralza recommandée chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus est constituée d'une dose initiale de 600 mg (quatre injections de 150 mg) suivie d'une dose de 300 mg (deux injections de 150 mg) toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

- À la discrétion du prescripteur, un dosage toutes les quatre semaines peut être envisagé pour certains patients qui obtiennent une peau avec aucun symptôme ou presque aucun symptôme après 16 semaines de traitement; cependant, la probabilité de ne maintenir une peau avec aucun symptôme ou presque aucun symptôme peut être diminuée avec une dose toutes les quatre semaines.
- Certains patients présentant une réponse partielle initiale peuvent par la suite voir leur état s'améliorer davantage en poursuivant le traitement toutes les deux semaines au-delà de 16 semaines. À la discrétion du prescripteur, l'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients qui n'ont montré aucune réponse après 16 semaines de traitement.

Poids corporel

Pour les patients de poids corporel élevé (>100 kg) qui obtiennent une peau avec aucun symptôme ou presque aucun symptôme après 16 semaines de traitement, un dosage toutes les deux semaines peut être plus approprié qu'un dosage toutes les quatre semaines [voir [\(10,3\)](#) PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers].

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés [voir [\(10,3\)](#) PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers].

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une légère insuffisance hépatique. Des données très limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave [voir [\(10,3\)](#) PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers].

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Des données très limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance rénale grave [voir [\(10,3\)](#) PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers].

4.3 Reconstitution

Adtralza n'a pas besoin d'être reconstitué avant d'être injecté [voir [\(6\)](#) FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE].

4.4 Administration

- Adtralza est auto-administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, sauf à l'intérieur d'un périmètre de 5 cm (2 pouces) autour du nombril. Si quelqu'un d'autre procède à l'injection, on peut aussi utiliser le haut du bras. Adtralza ne doit pas être administré par voie intramusculaire.
- Pour la dose initiale de 600 mg, administrer quatre injections de 150 mg d'Adtralza consécutivement dans différents sites d'injection à l'intérieur de la même région du corps, conformément à la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, DIRECTIVES POUR L'UTILISATION](#) de la monographie de produit.

- Il est recommandé de changer la région du corps avec chaque nouvelle série d'injections. Ne pas injecter Adtralza là où la peau est sensible, endommagée ou en présence d'une ecchymose ou d'une cicatrice.
- Un patient peut s'auto-injecter Adtralza ou l'aidant du patient peut administrer Adtralza si son professionnel de la santé le juge approprié. Former adéquatement les patients ou les aidants sur la préparation et l'administration d'Adtralza avant son utilisation, conformément à la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, DIRECTIVES POUR L'UTILISATION](#) de la monographie de produit.

4.5 Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, administrez-la dès que possible. Par la suite, reprenez le dosage à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage avec Adtralza.

Dans études cliniques avec le tralokinumab, des doses intraveineuses uniques allant jusqu'à 30 mg/kg et des doses sous-cutanées multiples de 600 mg toutes les deux semaines pendant 12 semaines ont été bien tolérées.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour contribuer à assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance d'enregistrer à la fois le nom de la marque et le nom non exclusif (du principe actif) ainsi que d'autres renseignements propres au produit tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1-1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection sous-cutanée	Chaque seringue préremplie à usage unique contient 150 mg de tralokinumab dans une solution de 1 mL (150 mg/mL). La seringue préremplie est composée de verre transparent de type 1 avec une aiguille fixe de calibre 27, ½ pouce à 5 biseaux et protecteur d'aiguille.	Acide acétique Polysorbate 80 Acétate de sodium trihydraté Chlorure de sodium Eau pour injection

Adtralza est disponible dans les formats suivants :

- 1 boîte contenant 2 seringues préremplies
- 1 boîte à emballages multiples contenant 4 seringues préremplies (2 paquets de 2)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Aucun des composants de la seringue préremplie ou du capuchon d'aiguille n'est fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel (NRL), du caoutchouc naturel sec (DNR) ou tout autre dérivé (de NRL ou de DNR).

Adtralza se présente sous forme de solution sans agent de conservation claire à opalescente, incolore à jaune pâle.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées suite à l'utilisation d'Adtralza. Si une réaction d'hypersensibilité générale survient (immédiate ou retardée), il faut interrompre immédiatement l'administration d'Adtralza et instaurer un traitement approprié.

Une réaction anaphylactique a été signalée très rarement dans les études cliniques après l'administration du tralokinumab.

Infection parasitaire causée par des helminthes

Les patients atteints d'une infection parasitaire causée par des helminthes connue ont été exclus des études cliniques. On ne sait pas si Adtralza influencera la réponse immunitaire contre les infections parasitaires causées par des helminthes en inhibant la signalisation de l'interleukine-13.

Traiter les patients atteints d'une infection parasitaire préexistante causée par des helminthes avant de commencer le traitement par Adtralza. Si les patients contractent une infection pendant qu'ils reçoivent Adtralza et qu'ils ne réagissent pas favorablement au traitement antihelminthique, il faut interrompre le traitement par Adtralza jusqu'à la résolution de l'infection.

Conjonctivite

Une conjonctivite est survenue plus fréquemment chez les sujets atteints de dermatite atopique ayant reçu Adtralza que chez les sujets ayant reçu le placebo. Conseiller aux patients de signaler à leur professionnel de la santé l'apparition ou l'aggravation de symptômes oculaires. Les patients traités par Adtralza qui développent une conjonctivite qui ne disparaît pas après un traitement standard doivent subir un examen ophtalmologique si nécessaire [voir (8) EFFETS INDÉSIRABLES].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée avec Adtralza chez les femmes enceintes et les données pertinentes issues de l'utilisation clinique sont très limitées.

Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Adtralza pendant la grossesse.

On sait que les anticorps humains de type IgG traversent la barrière placentaire; par conséquent, Adtralza pourrait être transmis de la mère au fœtus en développement. Dans une étude de toxicité sur le développement menée chez le singe cynomolgus, le tralokinumab a été détecté dans le sérum des singes nouveau-nés après une exposition *in utero*, ce qui indique un transport à travers le placenta [voir [\(16\)](#) TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE].

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucun renseignement à savoir si Adtralza est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. La décision d'interrompre l'allaitement ou de mettre fin au traitement par Adtralza doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique chez les patients âgés de moins de 12 ans, car aucune donnée n'est disponible pour ce groupe d'âge [voir [\(1,1\)](#) INDICATIONS, Enfants].

7.1.4 Personnes âgées

Les résultats de cinq études cliniques sur la dermatite atopique portant sur 77 patients \geq 65 ans et exposés à Adtralza suggèrent que l'utilisation dans la population âgée n'est pas associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité [voir [\(1,2\)](#) INDICATIONS, Personnes âgées].

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Adultes

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (≥ 10 %) dans le groupe des 5 études étaient des infections des voies respiratoires supérieures (23 %), contre 17 % dans le groupe sous placebo. La majorité de ces effets indésirables ont été signalés comme des rhumes. Toutes les réactions étaient de gravité légère ou modérée.

La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 2,3 % dans le groupe Adtralza et de 2,8 % dans le groupe recevant le placebo pendant la période initiale de traitement, qui pouvait aller jusqu'à 16 semaines.

Pendant la période de traitement d'entretien des études sur la monothérapie (ECZTRA 1 et ECZTRA 2), de 16 à 52 semaines, des infections des voies respiratoires supérieures ont été signalées à un taux ajusté en fonction de l'exposition de 64 pour 100 années-patients pour Adtralza à 300 mg t2s et Adtralza à 300 mg t4s, contre 94 pour 100 années-patients pour Adtralza à 300 mg t2s pendant la période initiale de traitement. Pendant la période de poursuite du traitement d'ECZTRA 3 (jusqu'à 32 semaines), le taux ajusté en fonction de l'exposition était de 98 pour 100 années-patients pour Adtralza à 300 mg t2s + CST et de 63 pour 100 années-patients pour Adtralza à 300 mg t4s + CST contre 120 pour 100 années-patients pour Adtralza à 300 mg t2s + CST pendant la période initiale de traitement.

Sur l'ensemble des périodes de traitement (jusqu'à 52 semaines), la majorité (>80 %) des infections des voies respiratoires supérieures ont été classées comme étant bénignes et sans gravité.

Adolescents

Le profil d'innocuité d'Adtralza chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus, suivis pendant la période initiale de traitement de 16 semaines et la période à long terme de 52 semaines, était cohérent avec le profil d'innocuité observé chez les adultes.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont effectués dans des conditions très spécifiques. Les taux des effets indésirables qui sont observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables lors d'une utilisation en contexte réel.

Adultes

L'innocuité d'Adtralza a été évaluée à partir de données tirées de cinq études à double insu avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo, menées auprès de patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère, dont trois études de phase 3 (ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3), une étude d'établissement de la dose et une étude de réponse au vaccin. La population d'analyse de l'innocuité avait un âge moyen de 38 ans; 43 % des patients étaient de sexe féminin, 67 % étaient des Blancs, 20 % des Asiatiques et 10 % des Noirs; en termes d'affections comorbides, 38 % des patients étaient asthmatiques, 47 % avaient le rhume des foies, 34 % souffraient d'allergies alimentaires et 20 % de conjonctivite allergique.

Dans ces cinq études sur la dermatite atopique, 1 991 patients ont été traités par des injections sous-cutanées d'Adtralza, avec ou sans corticostéroïdes topiques (CST) en concomitance. Au total, 807 patients ont été traités par Adtralza pendant au moins un an.

L'innocuité à long terme d'Adtralza a été évaluée au moyen de deux études sur la monothérapie jusqu'à 52 semaines et dans une étude qui portait sur l'association avec les CST jusqu'à 32 semaines. Le profil d'innocuité d'Adtralza jusqu'à la semaine 52 et la semaine 32 respectivement correspondait au profil d'innocuité observé à la semaine 16.

Le tableau 1-2 résume les effets indésirables survenus dans les essais cliniques sur la dermatite atopique à un taux ≥ 1 % dans le groupe Adtralza 300 mg toutes les deux semaines (t2s) en monothérapie (ECZTRA 1 et ECZTRA 2), et dans l'étude Adtralza 300 mg toutes les deux semaines (t2s) + CST (ECZTRA 3).

Tableau 1-2 : Liste des réactions indésirables survenant à une fréquence de ≥ 1 % dans les essais cliniques ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3 jusqu'à la semaine 16

Classe de système organique - effets indésirables	Monothérapie ^a (jusqu'à 16 semaines)		Adtralza + CST ^b (jusqu'à 16 semaines)	
	Adtralza (N=1194; années-patients d'exposition =354,46)	Placebo (N=396; années-patients d'exposition =114,47)	Adtralza + CST (N=252; années-patients d'exposition =75,03)	Placebo + CST (N=126; années-patients d'exposition =37,94)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	284 (23,8)	80 (20,2)	73 (29,0)	19 (15,1)
Conjonctivite (PT)	61 (5,1)	7 (1,8)	28 (11,1)	4 (3,2)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Éosinophilie	17 (1,4)	2 (0,5)	3 (1,2)	0 (0,0)
Troubles oculaires				
Conjonctivite allergique (PT)	28 (2,3)	5 (1,3)	5 (2,0)	2 (1,6)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Réactions au point d'injection (HLT) (c.-à-d. rougeur, gonflement)	87 (7,3)	16 (4,0)	27 (10,7)	1 (0,8)

Abréviations :

EI = effet indésirable du médicament; HLT = terme de haut niveau; N = nombre de patients (avec événements); PT= terme privilégié; CST = corticostéroïde topique

^a Analyse groupée de ECZTRA 1 et 2, ^b Analyse d'ECZTRA 3 où les sujets recevaient un traitement initial par CST.

Conjonctivite

Des cas de conjonctivite sont apparus plus fréquemment chez les patients atteints de dermatite atopique ayant reçu Adtralza (5,4 %) que chez ceux ayant reçu un placebo (1,9 %) au cours de la période initiale de traitement allant jusqu'à 16 semaines dans l'ensemble des cinq études. La plupart des patients se sont rétablis ou étaient en voie de l'être pendant la période de traitement.

Infections

Dans un ensemble de cinq études sur la dermatite atopique, des infections graves ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par Adtralza et 1,1 % des patients traités par le placebo pendant la période initiale de traitement allant jusqu'à 16 semaines.

Immunogénicité

Comme pour toute protéine thérapeutique, un risque d'immunogénicité est associé à l'administration d'Adtralza.

Aucun effet indésirable lié à l'immunogénicité, tel qu'une maladie du complexe immunitaire, une maladie sérique ou une réaction de type maladie sérique, ou une anaphylaxie, n'a été observé chez les 1 991 patients traités par Adtralza dans les cinq études sur la dermatite atopique.

Les réponses des anticorps antimédicament (ADA) n'ont été associées à aucun impact sur l'exposition, l'innocuité ou l'efficacité d'Adtralza.

Dans ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 et l'étude de réponse au vaccin (ECZTRA 5), l'incidence des anticorps antimédicament jusqu'à 16 semaines était de 1,4 % pour les patients traités par Adtralza et de 1,3 % pour les patients sous placebo; des anticorps neutralisants ont été observés chez 0,1 % des patients traités par Adtralza et 0,2 % des patients traités par le placebo.

L'incidence de l'ADA chez les patients ayant reçu Adtralza jusqu'à 52 semaines était de 4,4 %; 0,7 % avaient une réponse ADA persistante et 0,9 % avaient des anticorps neutralisants.

L'incidence observée des réponses ADA persistantes et l'activité neutralisante dans le dosage dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du dosage utilisé. De plus, l'incidence observée de la positivité des anticorps dans un dosage peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement, les médicaments concomitants et l'état pathologique sous-jacent du patient. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps contre Adtralza avec l'incidence des anticorps contre d'autres produits peut être trompeuse.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Adolescents

L'innocuité d'Adtralza en monothérapie a été évaluée dans une étude portant sur 289 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (ECZTRA 6). Le profil d'innocuité d'Adtralza chez ces patients adolescents, suivis pendant la période initiale de traitement de 16 semaines et la période à long terme de 52 semaines, était cohérent avec le profil d'innocuité observé dans les études chez les adultes.

Dans l'essai chez des adolescents, une conjonctivite est survenue chez 1,0 % des patients atteints de dermatite atopique traités par Adtralza et chez aucun patient traité par le placebo au cours de la période initiale de traitement de 16 semaines. Une conjonctivite allergique est survenue à une fréquence similaire chez les patients adolescents atteints de dermatite atopique, qui ont reçu Adtralza (2,1 %) par rapport au placebo (2,1 %) au cours de la période initiale de traitement de 16 semaines.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles oculaires : Kératite

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %) – Adolescents

Aucun

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

L'éosinophilie a été rapportée chez 1,3 % des patients traités par Adtralza et 0,3 % des patients traités par le placebo pendant la période initiale de traitement allant jusqu'à 16 semaines dans l'ensemble des 5 études chez les adultes. L'augmentation initiale moyenne de départ du nombre d'éosinophiles a été plus marquée chez les patients traités par Adtralza que chez les patients sous placebo. Cependant, l'augmentation de la concentration des éosinophiles des patients traités par Adtralza a été transitoire et le nombre moyen d'éosinophiles a diminué durant le traitement à l'étude et s'est rapproché de sa valeur initiale. Le profil d'innocuité pour les patients présentant l'éosinophilie était comparable à celui de tous les patients.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Sans objet, car les effets indésirables après commercialisation n'ont pas encore été signalés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Interactions avec le cytochrome P450

On ne s'attend pas à ce que le tralokinumab soit métabolisé par les enzymes hépatiques ou éliminé par les reins. Le tralokinumab a un effet limité sur le métabolisme du CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et les substrats du CYP3A. Par conséquent, un impact du tralokinumab sur la pharmacocinétique des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes CYP est peu probable [voir (9.4) Interactions médicament-médicament].

9.3 Interactions médicament-comportement

Les effets du médicament sur le comportement n'ont pas été établis.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions médicament-médicament

Lors d'un essai clinique où les données de 18 à 20 sujets atteints de dermatite atopique étaient évaluables, les investigateurs ont évalué les effets de l'administration répétée du tralokinumab injectable sur le comportement pharmacocinétique de la caféine (substrat du CYP1A2), de la warfarine (substrat du CYP2C9), de l'oméprazole (substrat du CYP2C19), du métoprolol (substrat du CYP2D6) et du midazolam (substrat du CYP3A4). La concentration maximale (C_{max}) du midazolam à la semaine 15 a diminué de 22 %, après l'administration du tralokinumab. La SSC et la C_{max} des autres substrats du CYP étudiés étaient comparables avant et après l'administration du tralokinumab.

Interactions entre le médicament et les vaccins

Vaccins vivants :

Adtralza n'a pas été étudié en association avec des vaccins vivants. Il ne faut pas administrer de vaccin vivant pendant un traitement par Adtralza.

Vaccins non vivants :

Les réactions immunitaires à la vaccination ont été évaluées dans une étude menée auprès de patients adultes atteints de dermatite atopique qui ont reçu une dose initiale de 600 mg (quatre injections de 150 mg) suivie de 300 mg toutes les deux (autres) semaines, administrés en injection sous-cutanée. Après la semaine 12 d'administration de Adtralza, les patients ont été vaccinés par un vaccin combiné contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire, et un vaccin antiméningococcique et les réactions immunitaires ont été évaluées 4 semaines plus tard. Les réactions antigéniques contre le vaccin contre le tétanos et le vaccin antiméningococcique étaient similaires chez les patients traités par Adtralza et avec le placebo.

Dans cette étude, aucune interaction indésirable n'a été notée entre l'un ou l'autre vaccin non vivant ou Adtralza. Par conséquent, les patients recevant Adtralza peuvent recevoir simultanément des vaccins inactivés ou non vivants.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain qui se lie spécifiquement à la cytokine interleukine-13 (IL-13) de type 2 et inhibe son interaction avec les récepteurs IL-13, IL-13R α 1 et IL-13R α 2. Le tralokinumab neutralise l'activité de l'IL-13 en bloquant son interaction avec le complexe récepteur de l'IL-13R α 1/IL-4R α .

L'IL-13 est un facteur important de l'inflammation de type 2 dans la dermatite atopique, alors que la peau de cette dernière présente une surexpression de l'IL-13. L'IL-13 signale via le complexe de récepteurs IL-13R α 1/IL-4R α et stimule les réponses inflammatoires, contribue à l'induction de démangeaisons et altère l'expression des protéines nécessaires à une barrière cutanée normale.

10.2 Pharmacodynamie

Dans les études cliniques, le traitement par le tralokinumab était associé à des diminutions par rapport aux valeurs initiales des concentrations de biomarqueurs de l'immunité Th2 et Th22 dans le sang comme la chimiokine TARC/CCL17 (pour *thymus and activation-regulated chemokine*), la périostine, l'IL-22, la LDH et les IgE sériques. Des diminutions par rapport aux valeurs initiales des concentrations sériques de CCL17, d'IL-22 et d'IgE ont également été observées chez les patients adolescents, mais les concentrations de CCL17 et d'IL-22 ont été réduites dans une moindre mesure que chez les adultes. De plus, le traitement au tralokinumab a entraîné une réduction de l'épaisseur de l'épiderme et une diminution de l'expression de la kératine 16 et du Ki-67 dans la peau des personnes atteintes de dermatite atopique. L'expression protéique de la loricrine a été régulée à la hausse dans la peau des personnes atteintes de dermatite atopique, ce qui indique également que la barrière cutanée a été améliorée par le tralokinumab. Enfin, le tralokinumab a permis d'inhiber l'expression des gènes de la voie Th2, notamment les CCL17, CCL18 et CCL26 ainsi que les marqueurs des gènes régulateurs Th17- et Th22- dans la peau lésée. De plus, les patients traités par le tralokinumab ont obtenu une réduction de l'abondance du *staphylococcus aureus* plus de 10 fois supérieure à celle du placebo à la semaine 16. Des résultats similaires sur la réduction du *Staphylococcus aureus* ont été observés chez les adolescents. Chez ces patients, le traitement par Adtralza a entraîné une modification du profil lipidique de la couche cornée, qui est passé d'une peau lésionnelle à une peau non lésionnelle.

10.3 Pharmacocinétique

L'exposition au tralokinumab augmente proportionnellement à la dose de tralokinumab sur une gamme de doses étudiées de 0,1 à 10 mg/kg chez des patients adultes.

Tableau 1-3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du tralokinumab chez des sujets atteints de dermatite atopique

Schéma posologique ^a	C _{max, ss} (mcg/mL)	SSC _{t, éq} (mcg x jour/mL)	t _{max} (jour)	V _d (L)	t _{1/2} (jour)	CL (L/jour)
Adultes • 300 mg t2s	118,4 ^b	1 583 ^c	5-8 ^d	4,2 ^e	22 ^e	0,149 ^e
Adolescents • 300 mg t2s	141,7 ^f	1 842 ^f	5-8 ^d	3,4 ^g	22	0,121 ^g

éq = à l'état d'équilibre

^a Les données relatives aux adultes sont fondées sur des données observées; les données relatives aux adolescents sont fondées sur des données simulées

^b Moyenne des données observées à la semaine 15 dans ECZTRA 1, une semaine après la dernière dose

^c SSC_{0-tau} moyenne à l'état d'équilibre basée sur les données observées dans ECZTRA 1

^d Estimé par l'analyse pharmacocinétique de population et la gamme de t_{max} dans les essais de phase 1

^e Estimé par l'analyse pharmacocinétique de population

^f Simulé par l'analyse pharmacocinétique de population basée sur un poids corporel médian de 59 kg pour les adolescents (ECZTRA 6)

^g V_d et CL dépendent du poids corporel; les valeurs sont indiquées pour un sujet adolescent de 59 kg

Absorption : Après l'administration par voie sous-cutanée (s.-c.) de tralokinumab, la durée médiane avant d'obtenir une concentration sérique maximale (t_{max}) était de 5 à 8 jours. La biodisponibilité absolue du tralokinumab observée à la suite d'une injection s.-c. est de 76 %.

Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes à la semaine 16 après une dose initiale de 600 mg et de 300 mg toutes les deux semaines chez les sujets adultes et adolescents. Dans les études cliniques chez les adultes (ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3), la moyenne \pm l'écart-type de la concentration minimale à l'état d'équilibre variait de 98,0 \pm 41,1 mcg/mL à 101,4 \pm 42,7 mcg/mL pour une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant de dermatite atopique, la moyenne \pm l'écart-type de la concentration minimale à l'état d'équilibre- (à la semaine 16) était de 112,8 \pm 39,23 mcg/mL pour une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines.

Distribution : À l'aide de l'analyse pharmacocinétique sur une population, le volume de distribution du tralokinumab a été estimé à environ 4,2 L.

Métabolisme : Aucune étude n'a porté sur son métabolisme en particulier, car le tralokinumab est une protéine. On s'attend à ce que le tralokinumab se dégrade en petits peptides ou en acides aminés individuels.

Élimination : L'élimination du tralokinumab est assurée par une voie protéolytique non saturable. La demi-vie est de 22 jours, ce qui correspond à l'estimation typique des anticorps monoclonaux humains IgG4 ciblant les cytokines solubles.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** La pharmacocinétique du tralokinumab chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.
- **Personnes âgées :** Il n'a pas été observé que l'âge est associé à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale au tralokinumab déterminée par l'analyse pharmacocinétique sur une population. 131 sujets \geq 65 ans ont été inclus dans l'analyse.
- **Sexe :** Il n'a pas été observé que le sexe est associé à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale au tralokinumab déterminée par l'analyse pharmacocinétique sur une population.
- **Origine ethnique :** Il n'a pas été observé que l'origine ethnique est associée à des répercussions cliniquement significatives sur l'exposition générale au tralokinumab déterminée par l'analyse pharmacocinétique sur une population.
- **Insuffisance hépatique :** Comme le tralokinumab est un anticorps monoclonal, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par le foie de manière appréciable. Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du tralokinumab. Une légère insuffisance hépatique n'a pas affecté la pharmacocinétique du tralokinumab déterminée par l'analyse de la pharmacocinétique sur une population. Il n'a pas été observé qu'une insuffisance hépatique modérée ou grave affectait la pharmacocinétique du tralokinumab. Des données très limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave.

- **Insuffisance rénale** : Comme le tralokinumab est un anticorps monoclonal, on ne s'attend pas à ce qu'il soit éliminé par les reins de manière appréciable. Aucune étude clinique n'a été menée en vue d'évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du tralokinumab. L'analyse pharmacocinétique sur une population n'a pas permis d'établir si l'insuffisance rénale légère ou modérée a une influence cliniquement significative sur l'exposition générale au tralokinumab. Des données très limitées sont disponibles pour les patients présentant une insuffisance rénale grave.
- **Poids corporel** : Les concentrations minimales de tralokinumab étaient plus faibles chez les patients de poids corporel plus élevé.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer le produit au réfrigérateur de 2 à 8 °C. Ne pas congeler.

Garder les seringues dans la boîte afin de les protéger de la lumière. La seringue préremplie ne doit pas être exposée à la chaleur ni à la lumière directe du soleil et ne doit pas être agitée avant utilisation.

Si nécessaire, il est possible de conserver les seringues préremplies à la température ambiante jusqu'à 30 °C pendant un maximum de 14 jours, avant la date de péremption du produit. Ne pas entreposer à une température supérieure à 30 °C.

Si la boîte doit être retirée définitivement du réfrigérateur, la date de retrait peut être inscrite sur l'extérieur de la boîte. Jeter le produit si non utilisé dans les 14 jours suivant sa conservation à température ambiante.

Laisser s'écouler 30 minutes entre la sortie de la seringue préremplie du réfrigérateur et l'injection.

Ne remettez pas les seringues au réfrigérateur après qu'elles ont atteint la température ambiante.

La solution doit être claire à opalescente, incolore à jaune pâle. Si la solution est trouble, a changé de couleur ou contient des particules visibles, elle ne devrait pas être utilisée. Ne pas utiliser si la seringue préremplie est endommagée ou est tombée sur une surface dure.

Adtralza est stérile et ne contient pas d'agents de conservation; par conséquent, jeter tout produit non utilisé restant dans la seringue préremplie.

Après l'injection, éliminer en toute sécurité les seringues préremplies usagées conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Pour des instructions de manipulation particulières sur la façon d'éliminer correctement Adtralza après une injection, se reporter à la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, DIRECTIVES POUR L'UTILISATION](#) de la monographie de produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Tralokinumab
Nom chimique :	Sans objet. Le tralokinumab est une immunoglobuline.
Formule moléculaire :	$C_{6374}H_{9822}N_{1698}O_{2014}S_{44}$
Masse moléculaire :	Environ 147 kDa (y compris les oligosaccharides)
Formule de structure :	L'anticorps est composé de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères liées de manière covalente par quatre ponts disulfure entre les chaînes. Le tralokinumab possède un site de fixation des oligosaccharides lié à l'extrémité N-terminale. Les oligosaccharides sont principalement des oligosaccharides de type complexe biantennaire fucosylé.
Propriétés physicochimiques :	Le tralokinumab est fourni sous forme de solution stérile, sans agent de conservation, pour une administration sous-cutanée. La solution est incolore à jaune pâle et clair à opalescente, avec un pH de 5,5.

Caractéristiques du produit :

Le tralokinumab est produit dans des cellules du myélome de souris à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant. Aucune matière d'origine humaine n'est utilisée dans la fabrication d'Adtralza. Le processus de culture et de prélèvement des cellules se déroule en cinq étapes. Après l'étape finale du prélèvement, le milieu conditionné clarifié contenant le tralokinumab est soumis à une série d'étapes de purification. La purification implique des étapes de chromatographie pour éliminer les impuretés liées au produit et au processus, ainsi que des étapes spécifiques d'élimination des virus. Une étape de concentration et de diafiltration, suivie d'une étape de formulation et d'une étape de filtration à 0,2 micron, est ensuite utilisée pour générer la substance médicamenteuse finale.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques des études

Dermatite atopique chez les adultes

L'efficacité et l'innocuité d'Adtralza (injection de tralokinumab) en monothérapie et avec des corticostéroïdes topiques concomitants ont été évaluées dans trois études pivotales randomisées, à double insu et contrôlées par placebo (ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3) menées sur 1 976 patients âgés de 18 ans et plus atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui avaient eu une réponse antérieure inadéquate aux médicaments topiques. La gravité de la maladie était définie par un score à l'Investigator's Global Assessment (échelle IGA d'évaluation globale réalisée par l'investigateur) de 3 ou 4 (modéré ou sévère), un score EASI (Eczema Area Severity Index/Indice d'étendue et de gravité de l'eczéma) ≥ 16 au départ, et une atteinte de la surface corporelle d'au moins 10 %.

Dans ces trois études (Tableau 2-1), les patients ont reçu 1) une dose initiale Adtralza de 600 mg (quatre injections de 150 mg) le jour 1, suivie de 300 mg toutes les deux semaines (t2s) jusqu'à la semaine 16, ou 2) un placebo correspondant. Dans ECZTRA 3, les patients ont reçu des corticostéroïdes topiques concomitants (c'est-à-dire du furoate de mométasone à 0,1 %) sur les lésions actives, selon les besoins. Adtralza a été administré par injection sous-cutanée (s.-c.) dans toutes les études.

Dans ECZTRA 1 et ECZTRA 2, pour évaluer le maintien de la réponse, les patients répondant à un traitement initial de 16 semaines avec Adtralza (c'est-à-dire IGA 0 ou 1, ou EASI-75) ont été à nouveau randomisés avec 1) Adtralza à 300 mg t2s, ou 2) Adtralza à 300 mg t4s (en alternant Adtralza à 300 mg et placebo t2s), ou 3) placebo t2s jusqu'à 52 semaines. Les patients qui ont répondu au traitement initial de 16 semaines avec un placebo ont continué sous placebo. Les patients n'atteignant pas l'IGA 0 ou 1 ou l'EASI-75 à la semaine 16 et les patients qui n'ont pas maintenu la réponse pendant la période d'entretien ont été transférés vers un traitement ouvert avec Adtralza à 300 mg t2s, avec utilisation facultative de corticostéroïdes topiques (CST).

Dans ECZTRA 3, les patients répondant au traitement initial de 16 semaines avec Adtralza + CST ont été à nouveau randomisés avec 1) Adtralza à 300 mg t2s + CST, ou 2) Adtralza à 300 mg t4s + CST (placebo alterné à 300 mg t2s + CST) jusqu'à 32 semaines. Les patients qui ont répondu au traitement initial de 16 semaines avec un placebo ont continué sous placebo + CST. Les patients qui, à la semaine 16, n'ont pas atteint l'IGA 0 ou 1 ou l'EASI-75, ont continué à suivre le traitement avec Adtralza à 300 mg t2s + CST, indépendamment de leur traitement initial.

Dans les trois études pivots, les paramètres principaux étaient l'obtention de l'IGA 0 ou 1 et de l'EASI-75 entre le début de l'étude et la semaine 16. Les paramètres secondaires comprenaient la réduction des démangeaisons, définie par une amélioration d'au moins 4 points à l'échelle Worst Daily Pruritus NRS, une réduction à l'échelle SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), une modification à l'indice Dermatology Life Quality Index (DLQI) et une réduction d'au moins 50 % et 90 % de l'EASI (EASI-50 et EASI-90) entre le début de l'étude et la semaine 16.

Tableau 2-1 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart-type)	Sexe
ECZTRA 1	De phase 3 à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo, monothérapie, efficacité et innocuité	Adtralza à 300 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 150 mg), jusqu'à 52 semaines	Patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère (n=802)	38,8 (14,1)	M=474 (59,1 %) F=328 (40,9 %)
ECZTRA 2	De phase 3 à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo, monothérapie, efficacité et innocuité	Adtralza à 300 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 150 mg), jusqu'à 52 semaines	Patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère (n=794)	36,7 (14,6)	M=473 (59,6 %) F=321 (40,4 %)
ECZTRA 3	De phase 3 à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo, en association avec CST, efficacité et innocuité	Adtralza à 300 mg en injection sous-cutanée (deux injections de 150 mg), jusqu'à 32 semaines	Patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère (n=380)	39,1 (15,2)	M=209 (55,0 %) F=171 (45,0 %)

Dermatite atopique chez les adolescents

L'efficacité et l'innocuité d'Adtralza en monothérapie chez les patients adolescents ont été évaluées dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (ECZTRA 6) chez 289 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère définie par un score IGA ≥ 3 dans l'évaluation globale des lésions de dermatite atopique sur une échelle de sévérité de 0 à 4, un score EASI initial ≥ 16 et une atteinte minimale de la surface corporelle ≥ 10 %. Les patients admissibles recrutés dans cette étude avaient auparavant présenté une réponse inadéquate à un médicament topique.

Les patients ont reçu une dose initiale Adtralza de 600 mg ou de 300 mg le jour 1, suivie de 300 mg toutes les deux semaines (t2s) ou de 150 mg t2s, respectivement, jusqu'à la semaine 16. Pour évaluer le maintien de la réponse jusqu'à la semaine 52, les patients ayant répondu (c.-à-d., IGA 0 ou 1, ou EASI-75) au traitement initial de 16 semaines par Adtralza 150 mg t2s ou 300 mg t2s sans recours à un médicament de secours ont été randomisés à

nouveau t2s ou t4s (les sujets initialement traités par Adtralza 300 mg ont été à nouveau randomisés à 1:1 pour Adtralza 300 mg t2s ou Adtralza 300 mg t4s; les sujets initialement traités par Adtralza 150 mg ont été à nouveau randomisés à 1:1 par Adtralza 150 mg t2s ou Adtralza 150 mg t4s).

Les patients n'ayant pas atteint l'IGA 0 ou 1 ou l'EASI-75 à la semaine 16 et les patients n'ayant pas maintenu la réponse pendant la période de traitement d'entretien, ainsi que les patients ayant eu recours à un médicament de secours pendant la période initiale ont été transférés vers un traitement ouvert avec Adtralza à 300 mg t2s, avec utilisation facultative de corticostéroïdes topiques. Les patients randomisés sous placebo durant la période de traitement initiale et qui ont obtenu une réponse clinique à la semaine 16 ont continué à recevoir le placebo t2s durant la période de traitement d'entretien.

Les paramètres principaux étaient la proportion de patients présentant un IGA 0 ou 1 à la semaine 16 et la proportion de patients présentant un EASI-75 à la semaine 16. Les paramètres secondaires comprenaient la réduction des démangeaisons, telle que mesurée par la proportion de sujets présentant une amélioration ≥ 4 points à l'Adolescent Worst Pruritus NRS par rapport au début de l'étude, la variation absolue de SCORAD entre le début de l'étude et la semaine 16 et la variation absolue du CDLQI entre le début de l'étude et la semaine 16.

Tableau 2-2 : Résumé des données démographiques des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère chez les adolescents

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (écart-type)	Sexe
ECZTRA 6	De phase 3 à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo, monothérapie, efficacité et innocuité	Adtralza à 150 mg ou 300 mg en injection sous-cutanée (une injection de 150 mg ou deux injections de 150 mg), jusqu'à 52 semaines	Patients adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère (n=289)	14,6 (1,7)	M=149 (51,6 %) F=140 (48,4 %)

14.2 Résultats des études

Dermatite atopique chez les adultes

Caractéristiques de base

Dans les études sur la monothérapie (ECZTRA 1 et ECZTRA 2), dans tous les groupes de traitement, l'âge moyen était de 37,8 ans, le poids moyen de 76,0 kg, 40,7 % étaient des femmes, 66,5 % étaient des Blancs, 22,9 % des Asiatiques et 7,5 % des Noirs. Dans ces études, 49,9 % des patients présentaient un score initial IGA de 3 (dermatite atopique modérée), 49,7 % des patients présentaient un score initial IGA de 4 (dermatite atopique sévère), le score initial moyen EASI était de 32,3, le score initial moyen Worst Daily Pruritus NRS était de 7,8, le score initial moyen DLQI était de 17,3, le score initial moyen SCORAD était de 70,4, 63,3 % des patients avaient déjà reçu des stéroïdes systémiques et 42,5 % des patients avaient déjà reçu d'autres immunosuppresseurs systémiques (cyclosporine, méthotrexate, azathioprine et mycophénolate).

Dans l'étude CST concomitante (ECZTRA 3), dans tous les groupes de traitement, l'âge moyen était de 39,1 ans, le poids moyen de 79,4 kg, 45,0 % étaient des femmes, 75,8 % étaient des Blancs, 10,8 % des Asiatiques et 9,2 % des Noirs. Dans cette étude, 53,2 % des patients affichaient un score initial IGA de 3, 46,3 % des patients avaient un score initial IGA de 4, le score moyen initial EASI était de 29,4, le score initial Worst Daily Pruritus NRS était de 7,7, le score moyen initial DLQI était de 17,5, le score moyen initial SCORAD était de 67,6 et 39,2 % des patients avaient déjà reçu des immunosuppresseurs systémiques.

Réponse clinique

Études sur la monothérapie (ECZTRA 1 et ECZTRA 2) et étude sur le CST concomitant (ECZTRA 3) - Période de traitement initiale (Semaines 0-16)

Les résultats d'efficacité des essais pivots de phase III sont inclus dans le tableau 2-3 ci-dessous.

Tableau 2-3 : Résultats de l'efficacité d'Adtralza à la semaine 16 dans ECZTRA 1 (monothérapie), ECZTRA 2 (monothérapie) et ECZTRA 3 (traitement combiné avec CST) (EAI)

Monothérapie						
	ECZTRA 1		ECZTRA 2		ECZTRA 3	
	Semaine 16		Semaine 16		Semaine 16	
	Placebo	Adtralza 300 mg t2s	Placebo	Adtralza 300 mg t2s	Placebo + CST	Adtralza 300 mg t2s + CST
Nombre de patients répartis au hasard et ayant reçu une dose (EAI)	197	601	201	591	126	252
IGA 0 ou 1, % répondants ^{a,b)}	7,1	15,8*	10,9	22,2*	26,2	38,9*
EASI-50, % répondants ^{a)}	21,3	41,6*	20,4	49,9*	57,9	79,4*
EASI-75, % répondants ^{a)}	12,7	25,0*	11,4	33,2*	35,7	56,0*
EASI-90, % répondants ^{a)}	4,1	14,5*	5,5	18,3*	21,4	32,9*
Échelle NRS du prurit (amélioration ≥4 points, % répondants) ^{a,c)}	10,3 (20/194)	20,0* (119/594)	9,5 (19/200)	25,0* (144/575)	34,1 (43/126)	45,4* (113/249)

LS = méthode des moindres carrés; e.t. = erreur type; EAI = ensemble d'analyse intégral - comprend tous les patients répartis au hasard et ayant reçu une dose.

Les patients pouvaient prendre un médicament de secours s'ils en éprouvaient le besoin pour maîtriser des symptômes insupportables de la dermatite atopique, cette décision étant laissée à la discrétion de l'investigateur.

- a) Les patients qui ont reçu un médicament de secours ou chez qui des données étaient manquantes ont été considérés comme des non-répondants.
 b) Le patient répondant au traitement était défini comme un sujet ayant un score de 0 ou 1 à l'IGA (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme ») sur une échelle d'IGA allant de 0 à 4.
 c) Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de patients ayant une valeur de départ > 4.

* $p < 0,05$

Une amélioration numériquement plus importante à l'échelle Worst Daily Pruritus NRS (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs initiales) chez les patients randomisés avec Adtralza par rapport au placebo a été observée dès la semaine 1 pour ECZTRA 1 et ECZTRA 2 et la semaine 2 pour ECZTRA 3 et s'est maintenue à chaque visite tout au long de la période de 16 semaines. L'amélioration obtenue à l'échelle Worst Daily Pruritus NRS est survenue conjointement avec l'amélioration au DLQI et des signes objectifs de dermatite atopique, y compris SCORAD.

Dans ECZTRA 3, les patients ayant reçu Adtralza à 300 mg t2s de la semaine 0 à la semaine 16 ont utilisé 50 % moins du CST fourni à la semaine 16 par rapport aux patients ayant reçu le placebo.

Études sur la monothérapie (ECZTRA 1 et ECZTRA 2) - Période d'entretien (semaines 16-52)

Dans une analyse de la période d'entretien (semaines 16 à 52), les résultats du schéma posologique t2s indiquent que le bienfait thérapeutique fondé à la fois sur IGA 0 ou 1 et EASI-75 a été maintenu.

De plus, chez les patients qui sont passés du dosage t2s au dosage t4s à la semaine 16, une tendance favorable a été observée à la fois pour l'IGA 0 ou 1 et l'EASI-75 à la semaine 52; cependant, l'importance de l'effet était numériquement moins élevée que celle observée avec le régime posologique t2s.

Étude concomitante avec CST (ECZTRA 3) de 32 semaines - Période d'entretien (Semaines 16-32)

Dans une analyse de la période d'entretien (semaines 16 à 32), les résultats du schéma posologique t2s indiquent que le bienfait thérapeutique fondé à la fois sur IGA 0 ou 1 et EASI-75 a été maintenu.

De plus, chez les patients qui sont passés du dosage t2s au dosage t4s à la semaine 16, une tendance favorable a été observée à la fois pour l'IGA 0 ou 1 et l'EASI-75 à la semaine 32; cependant, l'importance de l'effet était numériquement moins élevée que celle observée avec le régime posologique t2s.

Qualité de vie/résultats rapportés par les patients

Dans les deux études en monothérapie (ECZTRA 1 et ECZTRA 2) et dans l'étude combinant le CST (ECZTRA 3), des améliorations des résultats rapportés par les patients ont été associées à Adtralza 300 mg t2s.

Une plus grande proportion de sujets traités par Adtralza a présenté une amélioration du score NRS du sommeil lié à l'eczéma, du SF-36 (composantes mentale et physique), et une amélioration ≥ 4 points (correspondant à la différence minimale cliniquement importante) du POEM et du DLQI dans les études ECZTRA 1, ECZTRA 2 et ECZTRA 3 par rapport au placebo.

Dans ECZTRA 1, la proportion de répondants traités par Adtralza pour le POEM et le DLQI était de 43,0 % et 44,6 %, respectivement, contre 18,0 % et 31,6 % pour le placebo à la semaine 16.

Dans ECZTRA 2, la proportion de répondants traités par Adtralza pour le POEM et le DLQI était de 54,4 % et 56,3 %, respectivement, contre 22,1 % et 27,3 % pour le placebo à la semaine 16.

Dans ECZTRA 3, la proportion de répondants traités par Adtralza pour le POEM et le DLQI était de 78,4 % et 83,5 %, respectivement, contre 59,3 % et 65,9 % pour le placebo à la semaine 16.

Dermatite atopique chez les adolescents

Caractéristiques de base

Dans ECZTRA 6, l'âge moyen était de 14,6 ans, le poids moyen était de 61,5 kg, 48,4 % étaient de sexe féminin, 56,7 % étaient Blancs, 24,6 % étaient Asiatiques et 11,1 % étaient Noirs. Au début de l'étude, 53,3 % des patients avaient un score initial IGA de 3 (DA modérée), 46,7 % des patients avaient un score initial IGA de 4 (DA sévère), l'atteinte moyenne de la surface corporelle était de 51,1 % et 21,1 % des patients avaient déjà reçu des immunosuppresseurs systémiques (cyclosporine, méthotrexate, azathioprine et mycophénolate. De plus, le score moyen initial à l'EASI était de 31,7, le score Adolescent Worst Pruritus NRS initial était de 7,6, le score SCORAD moyen initial était de 67,8, le score POEM moyen initial était de 20,4, et la moyenne initiale de l'indice de qualité de vie en dermatologie pour enfants (CDLQI) était de 13,2.

Réponse clinique

Étude de monothérapie (ECZTRA 6) - Période de traitement initiale (semaines 0-16)

Les résultats d'efficacité à la semaine 16 pour les patients adolescents sont présentés dans le tableau 2-4.

Tableau 2-4 : Résultats de l'efficacité d'Adtralza à la semaine 16 dans ECZTRA 6 (monothérapie) chez les adolescents (EAI)

	ECZTRA 6	
	Semaine 16	
	Placebo	Adtralza 300 mg t2s
Nombre de patients répartis au hasard et ayant reçu une dose (EAI)	94	97
IGA 0 ou 1, % répondants ^{a,b)}	4,3	17,5*
EASI-50, % répondants ^{a)}	13,8	51,5 ⁺
EASI-75, % répondants ^{a)}	6,4	27,8*
EASI-90, % répondants ^{a)}	4,3	17,5 ⁺
Échelle NRS du prurit (amélioration ≥4 points, % répondants) ^{a,c)}	3,3 (3/90)	25,0* (24/96)

LS = méthode des moindres carrés; e.t. = erreur type; EAI = ensemble d'analyse intégral - comprend tous les patients répartis au hasard et ayant reçu une dose.

Les patients pouvaient prendre un médicament de secours s'ils en éprouvaient le besoin pour maîtriser des symptômes insupportables de la dermatite atopique, cette décision étant laissée à la discrétion de l'investigateur.

a) Les patients qui ont reçu un traitement de secours de la semaine 2 à la semaine 16 ou dont les données étaient manquantes ont été considérés comme des non-répondants.

b) Le patient répondant au traitement était défini comme un sujet ayant un score de 0 ou 1 à l'IGA (« aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme ») sur une échelle d'IGA allant de 0 à 4.

c) Le pourcentage est calculé par rapport au nombre de sujets ayant une valeur initiale ≥ 4 au début de l'étude.

* $p < 0,05$

⁺ $p < 0,05$ (non contrôlé pour l'erreur de type I)

Une amélioration numériquement plus importante du Worst Daily Pruritus NRS (variation moyenne en pourcentage par rapport aux valeurs de base) chez les patients randomisés avec Adtralza par rapport au placebo a été observée à la semaine 16 dans l'étude ECZTRA 6. L'amélioration obtenue à l'échelle Worst Daily Pruritus NRS est survenue conjointement avec l'amélioration au CDLQI et des signes objectifs de dermatite atopique, y compris SCORAD.

Étude sur la monothérapie (ECZTRA 6) - Période d'entretien (semaines 16- 52)

Dans une analyse exploratoire de la période d'entretien (semaines 16 à 52), les résultats des schémas posologiques t2s et t4s indiquent que le bienfait thérapeutique fondé sur IGA 0 ou 1 et EASI-75 a été maintenu.

Qualité de vie/résultats rapportés par les patients

Des améliorations plus importantes des symptômes rapportés par les patients et des impacts sur la qualité de vie (par exemple, sommeil, démangeaisons) ont été observées à la semaine 16 dans le groupe Adtralza 300 mg par rapport au placebo, comme mesuré par la proportion de patients présentant une amélioration ≥ 6-points (correspondant à une différence minimale d'importance clinique) du POEM et la proportion de patients présentant une amélioration ≥ 6-points du CDLQI.

La proportion de répondants traités par Adtralza pour le POEM et le CDLQI pour le groupe 300 mg était de 46,8 % et 39,5 %, respectivement, contre 10,5 % et 15,9 % pour le placebo à la semaine 16.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines chez des singes cynomolgus, le tralokinumab a été bien toléré à des doses intraveineuses hebdomadaires de 10, 30 et 100 mg/kg de poids corporel. Aucun effet indésirable lié au tralokinumab n'a été observé, y compris sur la fonction cardiovasculaire. À la dose sans effet nocif observé (DSENO) de 100 mg/kg de poids corporel, l'exposition systémique était environ 36 fois supérieure à celle de patients adultes souffrant de dermatite atopique et recevant 300 mg d'Adtralza t2s et 31 fois supérieure à celle de patients adolescents recevant 300 mg d'Adtralza t2s, sur la base de la SSC.

Aucun effet indésirable lié au tralokinumab, y compris sur la fonction cardiovasculaire, n'a été observé chez des singes cynomolgus auxquels on a administré le tralokinumab par injection sous-cutanée à des doses de 75, 150 et 300 mg/animal (24,2 à 34,1, 48,4 à 68,2 et 96,8 à 136,4 mg/kg de poids corporel, respectivement) une fois par semaine pendant 13 semaines. À la DSENO de 300 mg/animal une fois par semaine, l'exposition systémique était environ 57 fois supérieure à celle des patients adultes atteints de dermatite atopique et recevant 300 mg d'Adtralza t2s, et 49 fois supérieure à celle des patients adolescents recevant 300 mg d'Adtralza t2s, d'après la SSC.

Génotoxicité : Aucune étude de génotoxicité n'a été menée pour évaluer le potentiel génotoxique du tralokinumab; cependant, les anticorps monoclonaux ne devraient pas altérer l'ADN ou les chromosomes.

Cancérogénicité : Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène du tralokinumab.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans une étude sur le développement pré et post-natal amélioré, des doses intraveineuses de 30 ou 100 mg/kg de poids corporel de tralokinumab ont été administrées à des singes cynomolgus femelles gravides une fois par semaine du début de l'organogenèse à la parturition. Aucun effet indésirable lié au tralokinumab sur la toxicité embryofœtale, y compris les malformations, ou sur le développement morphologique, fonctionnel ou de la fonction immunitaire n'a été observé chez les nouveau-nés, de la naissance à l'âge de 6 mois. Ainsi, la DSENO pour la toxicité maternelle et développementale du tralokinumab dans cette étude était de 100 mg/kg de poids corporel une fois par semaine (la dose testée la plus élevée). À la DSENO, l'exposition systémique était environ 26 fois supérieure à celle des patients atteints de dermatite atopique recevant 300 mg d'Adtralza t2s, d'après la SSC. Le tralokinumab a été détecté dans le sérum des nouveau-nés pendant la période post-natale jusqu'au 91^e jour post-natal, mais généralement pas jusqu'au 180^e jour post-natal. Cette découverte démontre le transport à travers le placenta.

Les effets du tralokinumab sur les paramètres liés à la fertilité ont été évalués chez des singes cynomolgus mâles et femelles sexuellement matures dans des études séparées. Dans l'étude sur les femelles, des animaux ont reçu par voie sous-cutanée des doses de tralokinumab de 100 ou 350 mg/animal (17,5 à 29,4 mg/kg de poids corporel ou 55,6 à 134,6 mg/kg de poids corporel, respectivement) une fois par semaine pendant trois cycles menstruels consécutifs (maximum de 15 doses). Dans l'étude sur les mâles, des animaux ont reçu par voie sous-cutanée des doses de tralokinumab de 200 ou 600 mg/animal (22,0 à 39,2 mg/kg de poids corporel ou 67,4 à 101,7 mg/kg de poids corporel, respectivement) une fois par semaine pendant 13 semaines. Aucun effet sur les paramètres liés à la fertilité, comme le poids des organes reproducteurs, le cycle menstruel et l'analyse du sperme, n'a été observé. Aucun résultat histopathologique lié au tralokinumab n'a été observé dans les tissus reproducteurs (épididymes et testicules chez les mâles et ovaires, utérus/cervix et vagin chez les femelles). Les singes mâles n'ont pas été accouplés pour évaluer la fertilité. La DSENO pour les effets sur les organes reproducteurs femelles était de 350 mg/animal et la DSENO pour les effets sur les organes reproducteurs mâles était de 600 mg/kg (les doses testées les plus élevées). Aux DSENO chez les hommes et les femmes, l'exposition systémique était 27 fois supérieure et 24 fois supérieure respectivement à celle des patients atteints de dermatite atopique et recevant 300 mg d'Adtralza t2s, d'après la SSC.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ADTRALZA**[®]
(injection de tralokinumab)

Solution pour injection sous-cutanée
Seringue préremplie à usage unique (150 mg/1 mL)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Adtralza** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Adtralza** sont disponibles.

Pourquoi Adtralza est-il utilisé?

Adtralza est utilisé pour traiter les adultes et les adolescents atteints d'une affection cutanée d'intensité modérée à sévère appelée « dermatite atopique » (eczéma), qui provoque des symptômes comme la sécheresse, les démangeaisons et la desquamation de la peau. Adtralza est utilisé pour les adultes et les adolescents qui ne peuvent pas être traités de manière adéquate par des traitements appliqués à la surface de la peau (topiques).

Adtralza peut être utilisé avec ou sans d'autres médicaments appelés des corticostéroïdes à application topique (CST) ou inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC).

On ne sait pas si Adtralza est sécuritaire et efficace chez les enfants qui sont âgés de moins de 12 ans.

Comment Adtralza agit-il?

Adtralza contient une substance active appelée le tralokinumab.

Adtralza agit en bloquant une protéine dans l'organisme appelée IL-13 qui est présente en quantité plus élevée chez les personnes atteintes de dermatite atopique. Il peut en résulter une réduction de l'inflammation, une amélioration de l'état de votre peau et une diminution des démangeaisons, de la rougeur et de la desquamation.

Quels sont les ingrédients d'Adtralza?

Ingrédient médicamenteux : tralokinumab

Ingrédients non médicinaux : acide acétique, polysorbate 80, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium et eau pour injection.

Adtralza est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Adtralza est fourni sous la forme d'une seringue préremplie à dose unique avec protecteur d'aiguille.

Chaque seringue d'Adtralza contient 150 mg de tralokinumab dans une solution de 1 mL (150 mg/mL).

Les composants de la seringue préremplie ou du capuchon d'aiguille ne sont PAS fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel (NRL), du caoutchouc naturel sec (DNR) ou tout autre dérivé (de NRL ou de DNR).

Ne prenez pas Adtralza si :

Vous êtes allergique au tralokinumab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Adtralza, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes oculaires (par exemple, des démangeaisons, de la rougeur).
- avez une infection de ver parasitaire (helminthe).
- devez recevoir un vaccin. Vous ne devriez **pas** recevoir de vaccin « vivant » si vous êtes traité avec Adtralza.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si Adtralza peut être nocif pour un enfant à naître.
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ne sait pas si Adtralza passera dans le lait maternel et nuire à votre bébé.

Autres mises en garde à connaître :

Les médicaments sont parfois prescrits pour des raisons autres que celles qui sont énumérées dans le feuillet d'information destiné au patient. **Ne pas utiliser** Adtralza pour une affection pour laquelle il **n'a pas** été prescrit. **Ne pas donner** Adtralza à d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait leur nuire. Vous pouvez demander à votre pharmacien ou à votre professionnel de la santé des informations sur Adtralza qui sont rédigées à l'intention des professionnels de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Comment prendre Adtralza :

- Votre professionnel de la santé peut décider si vous ou un soignant peut effectuer les injections d'Adtralza. **Ne pas** essayer d'injecter Adtralza avant que votre professionnel de santé ne vous montre la bonne méthode.
- Consultez les « Directives pour l'utilisation » détaillées qui accompagnent Adtralza, pour savoir comment préparer et injecter Adtralza. Elles montrent également comment conserver et jeter correctement les seringues préremplies Adtralza usagées.
- Utilisez Adtralza exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué.
- Adtralza est administré sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée). **Ne pas** l'injecter dans votre muscle.

- Votre professionnel de la santé peut vous prescrire d'autres médicaments à utiliser avec Adtralza. Utilisez les autres médicaments prescrits exactement comme votre professionnel de la santé vous l'indique.

Dose habituelle :

Chaque seringue préremplie contient 150 mg d'Adtralza à injecter sous la peau (par voie sous-cutanée).

Votre traitement avec Adtralza doit être amorcé par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de la dermatite atopique.

- La dose initiale est de 600 mg (quatre injections de 150 mg).
- Par la suite, une dose d'entretien de 300 mg (deux injections de 150 mg) doit être administrée toutes les deux semaines.
- Votre professionnel de la santé peut envisager de vous traiter avec une dose d'entretien toutes les quatre semaines en fonction de votre réponse au traitement avec Adtralza.

Il s'agit d'un traitement à long terme. Votre professionnel de la santé contrôlera régulièrement votre état pour vérifier l'efficacité du traitement.

Surdosage :

Il n'existe aucun traitement spécifique du surdosage avec Adtralza.

Si vous, ou une personne que vous aidez, croyez avoir pris trop d'Adtralza, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, administrez la dès que possible. **N'attendez pas** la prochaine dose prévue. Par la suite, continuez le dosage à l'heure prévue. Si vous ne savez pas quoi faire, contactez votre professionnel de la santé pour obtenir des conseils.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Adtralza?

En prenant Adtralza, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici, faites-en part à votre professionnel de la santé.

Très rarement, les médicaments peuvent provoquer des effets secondaires, notamment des réactions allergiques (hypersensibilité) et une réaction anaphylactique. Soyez attentif aux possibles signes d'apparition de ces troubles (pouvant inclure des problèmes respiratoires, enflure du visage, de la bouche et de la langue, évanouissement, vertiges, sensation de tête légère (tension artérielle basse), fièvre, urticaire, démangeaisons, éruptions cutanées) pendant que vous prenez Adtralza.

Si vous constatez l'un des signes ci-dessus, cessez d'utiliser Adtralza et demandez immédiatement une aide d'urgence.

Les effets secondaires les plus courants d'Adtralza sont les suivants :

- Infections des voies respiratoires supérieures (comme le rhume et le mal de gorge)
- Réactions au site d'injection : démangeaisons, douleur, rougeur, sensibilité, chaleur dans la zone autour de l'injection
- Problèmes oculaires : inflammation des yeux, y compris rougeur, enflure et démangeaisons. Contactez votre professionnel de la santé si vous avez des problèmes oculaires qui s'aggravent, notamment des douleurs oculaires ou des changements de vision.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARES			
Réactions allergiques (hypersensibilité) : Problèmes respiratoires, difficulté à avaler, enflure du visage, de la bouche et de la langue, évanouissement, vertiges, sensation de tête légère (tension artérielle basse), fièvre, urticaire, démangeaisons, éruptions cutanées			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionnés dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conservez Adtralza dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière. **Ne pas** placer les seringues préremplies d'Adtralza sous la lumière directe du soleil ou exposées à la chaleur.
- Conservez Adtralza au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
 - **Ne pas** congeler les seringues préremplies Adtralza. **Ne pas** les utiliser si elles ont été congelées.
- Si nécessaire, vous pouvez conserver les seringues préremplies Adtralza à la température ambiante jusqu'à 30 °C pendant un maximum de 14 jours, avant la date de péremption du produit.
 - **Ne pas** entreposer à une température supérieure à 30 °C.
 - Si la boîte doit être retirée définitivement du réfrigérateur, inscrivez la date de retrait sur l'extérieur de la boîte. Jetez les seringues dans un contenant résistant à la perforation si elles ne sont pas utilisées dans les 14 jours suivant leur conservation à température ambiante.
 - **Ne pas** remettre les seringues au réfrigérateur après qu'elles ont atteint la température ambiante.
- **Ne pas** agiter les seringues préremplies Adtralza.
- **Ne pas** utiliser Adtralza après la date de péremption indiquée sur l'extérieur de la boîte ou sur l'étiquette de la seringue. Si le produit est périmé, retournez la boîte complète à la pharmacie.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'Adtralza :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.leo-pharma.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-263-4218.

Le présent dépliant a été rédigé par LEO Pharma Inc.

Adtralza® est une marque déposée de LEO Pharma A/S utilisée sous licence par LEO Pharma Inc. Canada

Dernière révision : 3 février 2023

DIRECTIVES POUR L'UTILISATION

PrADTRALZA® (injection de tralokinumab)

Solution pour injection sous-cutanée
Seringue préremplie à usage unique

Lisez les Directives pour l'utilisation suivantes avant de commencer à utiliser les seringues préremplies Adtralza et chaque fois que vous recevez une nouvelle boîte. Il peut y avoir de nouvelles informations. Ces informations ne remplacent pas les discussions avec votre professionnel de la santé sur votre état de santé ou votre traitement.

Conservez ce mode d'emploi et consultez-le si nécessaire.

Chaque seringue préremplie contient 150 mg d'Adtralza.

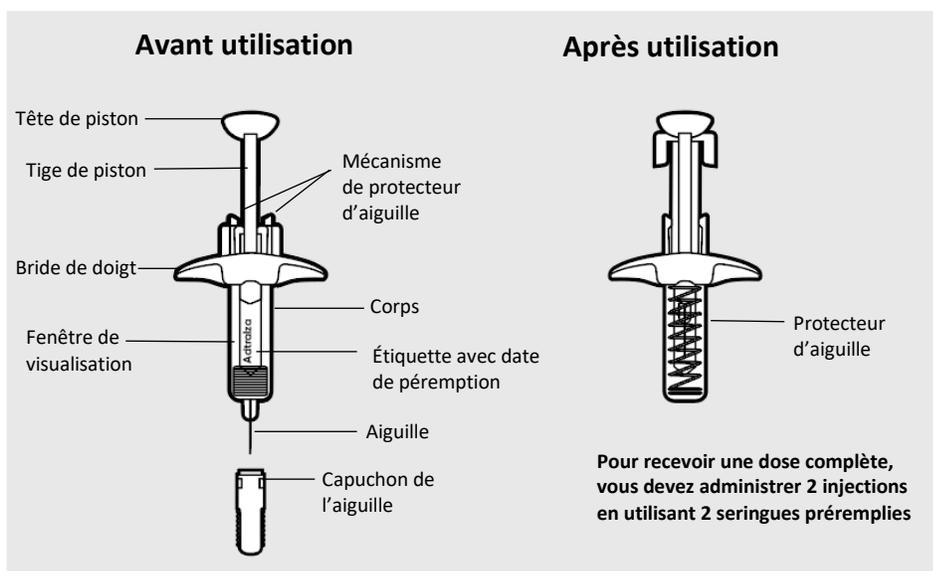
Les seringues préremplies Adtralza sont à usage unique seulement.

INFORMATION IMPORTANTE

Informations importantes que vous devez connaître avant d'injecter Adtralza :

- Votre professionnel de la santé doit vous montrer comment préparer et injecter Adtralza avant de faire votre première injection.
- **Ne pas** vous injecter ou ne pas injecter quelqu'un d'autre avant que l'on vous ait montré comment injecter Adtralza de la bonne façon.
- Pour toute question concernant l'injection d'Adtralza de la bonne façon, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- **Pour recevoir votre dose complète, vous devrez administrer plus d'une injection d'Adtralza.**
 - Pour obtenir la totalité de la dose initiale de **600 mg**, vous devrez effectuer **4** injections en des points différents de la même partie du corps.
 - Pour obtenir la totalité de la dose d'entretien de **300 mg**, vous devrez effectuer **2** injections en des points différents de la même partie du corps.
- **Il est recommandé de changer la région injectée (voir Figure 2a) avec chaque nouvelle série d'injections.**
- Les seringues préremplies Adtralza ont un protecteur d'aiguille qui sera activé pour recouvrir automatiquement l'aiguille après l'injection.
- Pour injection sous-cutanée uniquement (injecter directement dans la couche graisseuse sous la peau).
- **Ne pas** enlever le capuchon de l'aiguille jusqu'au moment de faire l'injection.
- **Ne pas** partager ou ne pas réutiliser vos seringues préremplies Adtralza.
- **Ne pas** injecter à travers les vêtements.

PIÈCES DES SERINGUES PRÉREMPLIES ADTRALZA :

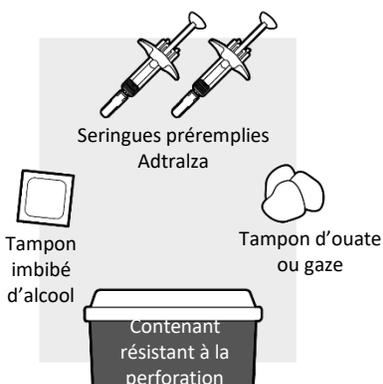


COMMENT CONSERVER ADTRALZA

- Gardez les seringues préremplies Adtralza au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
- Gardez les seringues préremplies Adtralza dans la boîte originale et protégez-les de la lumière et de la chaleur jusqu'à utilisation.
- **Ne pas** congeler les seringues préremplies Adtralza. **Ne pas** les utiliser si elles ont été congelées.
- Adtralza peut être conservé à la température ambiante jusqu'à 30 °C pendant un maximum de 14 jours, avant la date de péremption du produit. Jetez les seringues laissées hors du réfrigérateur pendant plus de 14 jours.
- **Gardez Adtralza et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.**

1^{re} ÉTAPE : PRÉPARATION DE L'INJECTION D'ADTRALZA

1a : Rassemblez le matériel nécessaire pour vos injections



Pour chaque dose d'Adtralza, vous aurez besoin :

- Une surface de travail propre, plate et bien éclairée, comme une table
- 1 boîte Adtralza contenant 2 seringues préremplies
- Un tampon imbibé d'alcool (non inclus dans l'emballage)
- Des tampons d'ouate ou de la gaze propres (non inclus dans la boîte)
- Un contenant résistant à la perforation (objets pointus) (non inclus dans la boîte)

Voir l'étape 5 « ÉLIMINATION D'ADTRALZA » à la fin des Directives pour l'utilisation.

1b : Sortez du réfrigérateur la boîte d'Adtralza



- **Vérifiez la date de péremption (EXP) indiquée sur la boîte. Ne pas** utiliser les seringues préremplies si la date de péremption imprimée sur la boîte est expirée.
- Vérifiez que le sceau sur la boîte d'Adtralza est intact. **Ne pas** utiliser les seringues préremplies Adtralza si le sceau sur la boîte est brisé.

Ne pas utiliser les seringues préremplies d'Adtralza si elles ont été conservées à température ambiante pendant plus de 14 jours.

1c : Laissez les seringues préremplies Adtralza se réchauffer à température ambiante

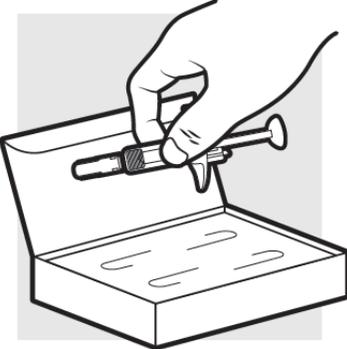


Placez la boîte d'Adtralza sur une surface plane et attendez 30 minutes avant de procéder à l'injection, afin de laisser aux seringues remplies le temps de se réchauffer à la température ambiante (20 °C à 30 °C). Cela permettra de réduire l'inconfort et de faciliter l'injection d'Adtralza.

- **Ne pas** placer les seringues préremplies au micro-ondes, sous l'eau chaude courante ou directement au soleil.
- **Ne pas** agiter les seringues.
- **Ne pas** enlever le capuchon d'aiguille des seringues préremplies avant d'avoir atteint l'étape 3 et d'être prêt à injecter.

- **Ne pas** remettre les seringues au réfrigérateur après qu'elles ont atteint la température ambiante.

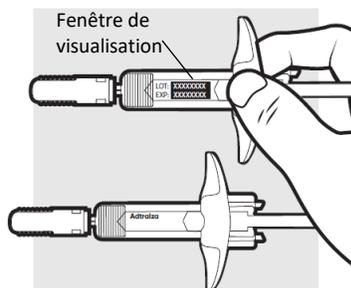
1d : Retirez de la boîte les seringues préremplies d'Adtralza



Sortez de la boîte les **2** seringues préremplies Adtralza, une à la fois, en tenant le corps de la seringue (et non la tige de piston) de chaque seringue préremplie Adtralza.

- **Ne pas** toucher au mécanisme du protecteur d'aiguille pour éviter d'activer trop tôt le dispositif de sécurité (protecteur d'aiguille).
- **Ne pas** enlever le capuchon d'aiguille des seringues préremplies avant d'avoir atteint l'étape 3 et d'être prêt à injecter.

1e : Inspectez les 2 seringues préremplies Adtralza

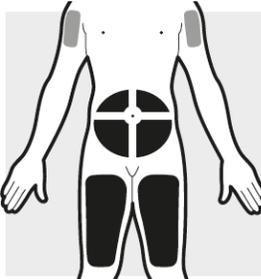


- Assurez-vous que le nom Adtralza figure sur les étiquettes.
 - Vérifiez la date de péremption imprimée sur les seringues.
 - Vérifiez le médicament à travers la fenêtre de visualisation. Le médicament à l'intérieur doit être clair à opalescent, incolore à jaune pâle.
 - **Ne pas** utiliser les seringues préremplies Adtralza si :
 - la date de péremption imprimée sur les seringues est expirée
 - le médicament est trouble, décoloré ou contient des particules
 - les seringues semblent endommagées ou ont été échappées
- Si tel est le cas, jetez les seringues dans un contenant résistant à la perforation (objets pointus) et utilisez des seringues neuves.

- Vous pourriez voir une petite bulle d'air dans le liquide. Cela est normal. Vous n'avez rien à faire.

2° ÉTAPE : CHOIX ET PRÉPARATION DU POINT D'INJECTION

2a : Choix de votre point d'injection



- Injection par un aidant uniquement
- Auto-injection ou par un aidant

- Vous pouvez injecter dans :
 - la région de votre estomac (abdomen)
 - vos cuisses
 - votre avant-bras. Pour vous injecter dans l'avant-bras, il faudra qu'un aidant vous donne les injections.
- **Ne pas** vous injecter aux endroits où la peau est sensible, meurtrie, squameuse, cicatrisée, endommagée, dure ou couverte d'eczéma.
- **Ne pas** vous injecter à moins de 5 cm du nombril.
- **Choisissez une partie du corps différente pour chaque nouvelle série d'injections. N'injectez pas la même partie du corps deux fois de suite.**

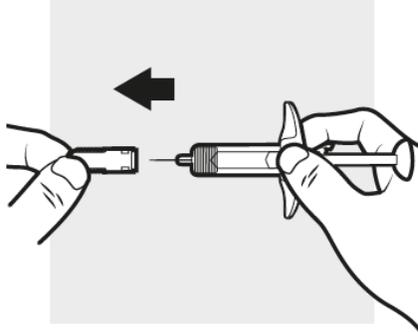
2b : Lavez vos mains et préparez votre peau



- Lavez-vous soigneusement les mains à l'eau et au savon.
- Nettoyez le point d'injection pour les 2 injections avec un tampon d'alcool en effectuant un mouvement circulaire.
 - Laissez la zone sécher complètement.
 - **Ne pas** souffler ou toucher à la zone nettoyée avant de faire l'injection.

3^e ÉTAPE : INJECTION D'ADTRALZA

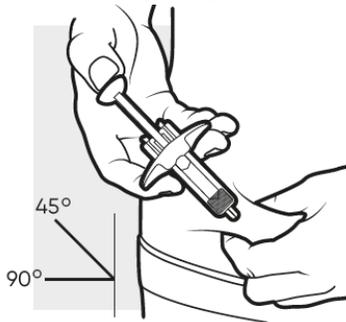
3a : Retirez le capuchon d'aiguille de la seringue préremplie



D'une main, tenez le corps de la seringue préremplie, tirez directement sur le capuchon d'aiguille de l'autre main et jetez-le dans le contenant résistant à la perforation (objets pointus).

- **N'essayez pas de remettre le capuchon sur les seringues préremplies Adtralza.**
- **Ne pas** tenir la tige de piston ou la tête de piston en retirant le capuchon d'aiguille.
- Il pourrait y avoir une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal.
- **Ne pas** toucher à l'aiguille et ne pas la mettre en contact avec quelque surface que ce soit. Si l'une de ces situations survient, jetez la seringue dans un contenant résistant à la perforation (objets pointus) et utiliser une nouvelle seringue préremplie.

3b : Insérez l'aiguille



D'une main, pincez doucement et tenez un pli de peau à l'endroit où vous avez nettoyé le point d'injection. Avec l'autre main, insérez complètement l'aiguille dans votre peau à un angle de 45 à 90 degrés.

3c : Injectez le médicament



Utilisez votre pouce pour enfoncer fermement la tête de piston jusqu'en bas. Tout le médicament est injecté lorsque vous ne pouvez pas pousser la tête de piston plus loin.

3d : Relâchez et retirez



Soulevez votre pouce de la tête de piston. L'aiguille se rétractera automatiquement à l'intérieur du corps de la seringue et se verrouillera en place.

- Placez un tampon d'ouate ou de gaze sec sur le point d'injection pendant quelques secondes. **Ne pas** frotter le point d'injection. Au besoin, recouvrez le point d'injection d'un petit pansement.
- Une petite quantité de sang ou de liquide peut s'échapper lors de l'injection. Cela est normal.

Jetez la seringue préremplie Adtralza usagée dans un contenant résistant à la perforation (objets pointus). **Voir l'étape 5 « ÉLIMINATION D'ADTRALZA ».**

4^e ÉTAPE : INJECTION DE LA DEUXIÈME SERINGUE



Pour obtenir la dose complète qui vous a été prescrite, vous devrez faire plus d'une injection.

- Pour obtenir la totalité de la dose initiale de **600 mg**, vous devrez faire **4** injections.
 - Pour obtenir la totalité de la dose d'entretien de **300 mg**, vous devrez faire **2** injections.
- Procurez-vous une nouvelle seringue préremplie Adtralza et répétez les étapes 3 et 5 pour chaque injection à faire afin d'obtenir la totalité de la dose prescrite.**

Note

Assurez-vous que chaque injection se trouve à au moins 3 cm du site d'injection précédent et dans la même région du corps.

5^e ÉTAPE : ÉLIMINATION D'ADTRALZA



- Immédiatement après usage, placez les seringues préremplies Adtralza utilisées dans un contenant résistant à la perforation (objets pointus).
 - **Ne pas** jeter les seringues préremplies Adtralza dans les ordures ménagères.
- Si vous ne disposez pas d'un contenant résistant à la perforation (objets pointus), vous pouvez utiliser un contenant ménager qui :
 - est fabriqué de plastique robuste,
 - est muni d'un couvercle étanche et à l'épreuve de la perforation qui empêche les objets piquants ou tranchants de sortir,
 - reste droit et stable pendant l'utilisation,
 - est étanche, et
 - est correctement étiqueté pour indiquer que des déchets dangereux s'y trouvent.
- Lorsque votre contenant résistant à la perforation (objets pointus) est presque plein, vous devrez suivre les directives locales concernant la façon adéquate d'éliminer votre contenant résistant à la perforation.

Ne pas recycler le contenant résistant à la perforation (objets pointus).