

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje bimekizumabum 160 mg v 1 ml.

Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje bimekizumabum 160 mg v 1 ml.

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 produkovaná v geneticky upravené linii ovariálních buněk křečička čínského (CHO) rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)  
Roztok je čirý až mírně opalizující a světle hnědožlutý.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bimzelx je indikován k léčbě středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy u dospělých, u nichž je indikována systémová léčba.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Bimzelx je určený k použití dle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi v diagnostice a léčbě ložiskové psoriázy.

#### Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé pacienty s ložiskovou psoriázou je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týdnu a poté každých 8 týdnů.

U pacientů, u kterých nebylo dosaženo zlepšení po 16 týdnech léčby, je třeba zvážit ukončení léčby.

#### Zvláštní skupiny pacientů

*Pacienti s nadváhou*

U některých pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 120$  kg, kteří nedosáhli kompletního zhojení kůže v 16. týdnu, může dávka 320 mg každé čtyři týdny (Q4W) po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odezvu na léčbu po 16. týdnu (viz bod 5.1).

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

Není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin nebo jater*

Bimekizumab nebyl v těchto skupinách pacientů studován. Na základě farmakokinetiky není úprava dávky považována za nutnou (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost bimekizumabu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Tento léčivý přípravek se podává subkutánní injekcí.

Vhodná místa pro podání injekce zahrnují stehno, břicho a horní část paže. Místa vpichu se mají měnit a injekce nemají být aplikovány do ložisek psoriázy nebo oblastí, kde je kůže citlivá, pohmožděná, erytematózní nebo zatvrdlá.

Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero se nesmí protřepávat.

Po řádném proškolení v technice aplikace subkutánní injekce si pacienti mohou aplikovat přípravek Bimzelx sami předplněnou injekční stříkačkou nebo předplněným perem, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné, a podle potřeby mohou absolvovat lékařské kontroly. Pacienti mají být poučeni, aby si aplikovali celé množství přípravku Bimzelx podle návodu k použití uvedeného v příbalové informaci.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Infekce

Bimekizumab může zvýšit riziko infekcí, jako jsou infekce horních cest dýchacích a orální kandidóza (viz bod 4.8).

Při zvažování použití bimekizumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo rekurentní infekcí v anamnéze je třeba postupovat opatrně. Léčba bimekizumabem se nesmí zahájit u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud není infekce vyřešena nebo adekvátně léčena (viz bod 4.3).

Pacienti léčení bimekizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující infekci. Pokud se u pacienta taková infekce objeví nebo pokud pacient nereaguje na standardní léčbu infekčního onemocnění, je třeba pacienta pečlivě sledovat a bimekizumab do vymizení příznaků infekčního onemocnění nepodávat.

#### Hodnocení tuberkulózy (TBC) před léčbou

Před zahájením léčby bimekizumabem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost TBC. Bimekizumab nesmí být podáván pacientům s aktivní TBC (viz bod 4.3). V průběhu léčby bimekizumabem mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. Před zahájením léčby bimekizumabem má být zvážena léčba TBC u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní TBC, u kterých nelze potvrdit odpovídající předchozí léčbu.

#### Zánětlivé střevní onemocnění

Při podávání bimekizumabu byly hlášeny nové případy nebo exacerbace zánětlivého střevního onemocnění (viz bod 4.8). Bimekizumab se pro pacienty se zánětlivým střevním onemocněním nedoporučuje. Pokud se u pacienta vyskytnou známky a příznaky zánětlivého střevního onemocnění nebo dojde k exacerbaci již existujícího zánětlivého střevního onemocnění, je třeba podávání bimekizumabu přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

#### Hypersenzitivita

U inhibitorů IL-17 byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí. Pokud nastane závažná hypersenzitivní reakce, musí být podávání bimekizumabu ihned ukončeno a má se zahájit vhodná léčba.

#### Očkování

Před zahájením léčby bimekizumabem má být zváženo dokončení všech očkování příslušných pro daný věk v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními.

Pacientům léčeným bimekizumabem nemají být podávány živé vakcíny.

Pacienti léčení bimekizumabem mohou dostat inaktivované (neživé vakcíny). Zdraví jedinci, kteří dostali jednu dávku 320 mg bimekizumabu dva týdny před vakcinací inaktivovanou vakcínou proti sezónní chřipce, měli podobné protilátkové odpovědi jako jedinci, kteří bimekizumab před vakcinací nedostali.

#### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neexistuje žádný přímý důkaz pro roli IL-17A nebo IL-17F při expresi enzymů CYP450. Zvýšené hladiny cytokinů během chronického zánětu potlačují tvorbu některých enzymů CYP450. Protizánětlivé léčby, jako je například bimekizumab, inhibitor IL-17A a IL-17F, tak mohou vést k normalizaci hladin CYP450 s doprovodnou nižší expozicí léčivých přípravků metabolizovaných CYP450. Proto nelze vyloučit klinicky významný účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, u kterých se dávka individuálně upravuje (např. warfarin). Při zahájení léčby bimekizumabem u pacientů léčených těmito typy léčivých přípravků je třeba zvážit terapeutické monitorování.

Živé vakcíny nemají být podávány současně s bimekizumabem (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě nejméně 17 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

##### Těhotenství

Údaje o podávání bimekizumabu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání přípravku Bimzelx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Kojení

Není známo, zda se bimekizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Bimzelx.

##### Fertilita

Účinek bimekizumabu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Bimzelx nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (14,5 %) (nejčastěji nazofaryngitida) a orální kandidóza (7,3 %).

## Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií (tabulka 1) jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA a frekvence podle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků**

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích
	Časté	Orální kandidóza Plísňové infekce Infekce uší Infekce virem herpes simplex Orofaryngeální kandidóza Gastroenteritida Folikulitida
	Méně časté	Slizniční a kožní kandidóza (včetně jícnové kandidózy) Konjunktivitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Neutropenie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Zánětlivé střevní onemocnění
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Dermatitida a ekzém Akné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Reakce v místě aplikace <sup>a)</sup> Únava

<sup>a)</sup> Zahnuje: erytém v místě injekce, reakci, edém, bolest, zduření.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Infekce*

V placebem kontrolovaných klinických studiích ložiskové psoriázy fáze 3 byly hlášeny infekce u 36,0 % pacientů léčených bimekizumabem po dobu až 16 týdnů ve srovnání s 22,5 % pacientů léčených placebem. Závažné infekce se vyskytly u 0,3 % pacientů léčených bimekizumabem a u 0 % pacientů léčených placebem.

Většina infekcí sestávala z nezávažných mírných až středně závažných infekcí horních cest dýchacích, jako je nazofaryngitida. U pacientů léčených bimekizumabem byla vyšší četnost orální a orofaryngeální kandidózy, což odpovídalo mechanismu účinku (7,3 % a 1,2 % v porovnání s 0 % u pacientů léčených placebem). Více než 98 % případů bylo nezávažných, mírných nebo středně závažných a nevyžadovalo přerušení léčby. Mírně zvýšený výskyt kandidózy byl hlášen u pacientů s tělesnou hmotností  $< 70$  kg (8,5 % oproti 7,0 % u pacientů  $\geq 70$  kg).

Během celého léčebného období studií ložiskové psoriázy fáze 3 byly infekce hlášeny u 63,2 % pacientů léčených bimekizumabem (120,4 na 100 pacientoroků). Závažné infekce byly hlášeny u 1,5 % pacientů léčených bimekizumabem (1,6 na 100 pacientoroků) (viz bod 4.4).

### *Neutropenie*

Neutropenie byla pozorována v klinických studiích ložiskové psoriázy fáze 3 s bimekizumabem.

Během celého léčebného období studií fáze 3 byla neutropenie stupně 3/4 pozorována u 1 % pacientů léčených bimekizumabem. U většiny případů byla přechodná a nevyžadovala ukončení léčby. S neutropenií nebyly spojeny žádné závažné infekce.

#### *Hypersenzitivita*

U IL-17 inhibitorů byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaktických reakcí.

#### *Imunogenita*

U přibližně 45 % pacientů s ložiskovou psoriázou léčených bimekizumabem až 56 týdnů při doporučeném režimu dávkování (320 mg každé 4 týdny až do 16. týdne a poté 320 mg každých 8 týdnů) se vyvinuly protilátky proti přípravku. Přibližně 34 % pacientů (16 % všech pacientů léčených bimekizumabem), u kterých se vyvinuly protilátky proti přípravku, mělo protilátky, které byly klasifikovány jako neutralizující. S tvorbou protilátek proti bimekizumabu nebyl spojen žádný důkaz změněné klinické odpovědi nebo významně změněného bezpečnostního profilu.

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

U starších pacientů je při používání bimekizumabu pravděpodobnější výskyt konkrétních nežádoucích účinků, jako je orální kandidóza, dermatitida a ekzém. V placebem kontrolovaném období klinických studií ložiskové psoriázy fáze 3 byla orální kandidóza pozorována u 18,2 % pacientů ≥ 65 let oproti 6,3 % pacientů < 65 let, dermatitida a ekzém u 7,3 % pacientů ≥ 65 let oproti 2,8 % pacientů < 65 let.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Jednotlivé dávky 640 mg intravenózně nebo 640 mg subkutánně, následované pěti dávkami 320 mg subkutánně každé dva týdny, byly podávány v klinických studiích bez toxicity limitující dávku.

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na jakékoli známky nebo příznaky nežádoucích účinků a aby byla ihned zahájena vhodná symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC21

#### Mechanismus účinku

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1/κ, která se selektivně váže s vysokou afinitou na cytokiny IL-17A, IL-17F a IL-17AF a blokuje jejich interakci s receptorovým komplexem IL-17RA/IL-17RC. Zvýšené koncentrace IL-17A a IL-17F se podílejí na patogenezi několika imunitně zprostředkovaných zánětlivých onemocnění včetně ložiskové psoriázy. Bimekizumab inhibuje tyto prozánětlivé cytokiny, což vede k normalizaci kožního zánětu a následně ke zlepšení klinických příznaků spojených s psoriázou. Modely *in vitro* prokázaly, že bimekizumab inhibuje expresi genu

související s psoriázou a produkci cytokinů do větší míry než inhibice samotného IL-17A.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost bimekizumabu byly hodnoceny u 1 480 pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy ve třech multicentrických, randomizovaných, placebem a/nebo aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze 3. Pacienti byli ve věku nejméně 18 let, měli skóre PASI (Psoriasis Area and Severity Index) pro určení rozsahu a závažnosti psoriázy  $\geq 12$  a procento postižení povrchu těla (Body Surface Area, BSA) psoriázou (PSO)  $\geq 10$  %, skóre celkového hodnocení zkoušejícím (Investigators Global Assessment, IGA)  $\geq 3$  na 5bodové škále a byli kandidáty na systémovou léčbu psoriázy a/nebo fototerapii. Účinnost a bezpečnost bimekizumabu byly hodnoceny oproti placebo a ustekinumabu (BE VIVID – PS0009), oproti placebo (BE READY – PS0013) a oproti adalimumabu (BE SURE – PS0008).

Studie BE VIVID hodnotila 567 pacientů po dobu 52 týdnů, kdy byli pacienti randomizováni k podávání bimekizumabu 320 mg každé 4 týdny, ustekinumabu (45 mg nebo 90 mg, v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta, při výchozí návštěvě a ve 4. týdnu a poté každých 12 týdnů), nebo placebo po počáteční dobu 16 týdnů následovaných podáváním bimekizumabu 320 mg každé 4 týdny.

Studie BE READY hodnotila 435 pacientů po dobu 56 týdnů. Pacienti byli randomizováni do skupiny s bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny nebo do skupiny s placebem. V 16. týdnu pacienti, kteří dosáhli odpovědi PASI 90, vstoupili do 40týdenního randomizovaného období vysazení. Pacienti zpočátku randomizováni do skupiny s bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny byli opětovně randomizováni buď do skupiny s bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny, nebo s bimekizumabem 320 mg každých 8 týdnů, nebo do skupiny s placebem (tj. vysazením bimekizumabu). Pacienti, kteří byli zpočátku randomizováni do skupiny s placebem, pokračovali v užívání placebo za předpokladu, že se jednalo o respondéry PASI 90. Pacienti, kteří nedosáhli odpovědi PASI 90 v 16. týdnu, vstoupili do nezaslepeného únikového ramena a dostávali bimekizumab 320 mg každé 4 týdny po dobu 12 týdnů. Pacienti, u nichž došlo k relapsu (nedosáhli odpovědi PASI 75) během randomizovaného období s vysazením léčby, vstoupili rovněž do 12týdenního únikového ramene.

Studie BE SURE hodnotila 478 pacientů po dobu 56 týdnů. Pacienti byli randomizováni do skupiny, která dostávala buď bimekizumab 320 mg každé 4 týdny až do 56. týdne, bimekizumab 320 mg každé 4 týdny až do 16. týdne a následně bimekizumab 320 mg každých 8 týdnů až do 56. týdne, nebo adalimumab podle doporučení na obalu až do 24. týdne a následně bimekizumab 320 mg každé 4 týdny až do 56. týdne.

Výchozí charakteristiky byly konzistentní ve všech 3 studiích: pacienti byli převážně muži (70,7 %) a běloši (84,1 %), jejich průměrný věk byl 45,2 roku (18 až 83 let) a 8,9 % bylo ve věku  $\geq 65$  let. Medián výchozí hodnoty BSA byl 20 %, medián výchozího skóre PASI byl 18 a výchozí skóre IGA bylo závažné u 33 % pacientů. Medián výchozích skóre pro bolest, svědění a olupování v deníku příznaků pacienta (Patient Symptoms Diary, PSD) se pohyboval mezi 6 a 7 body na škále 0–10 a medián výchozího celkového skóre dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) byl 9.

Ve všech 3 studiích dostávalo 38 % pacientů předchozí biologickou léčbu; 23 % dostávalo alespoň jeden přípravek anti-IL17 (primární selhání anti-IL17 bylo vyloučeno) a 13 % dostávalo alespoň jednoho TNF antagonistu. Dvacet dva procent pacientů dosud neužívalo žádnou systémovou léčbu (včetně nebiologické a biologické) a 39 % pacientů již dříve podstoupilo fototerapii nebo fotochemoterapii.

Účinnost bimekizumabu byla hodnocena s ohledem na celkový vliv na kožní onemocnění, specifické oblasti těla (pokožku vlasů, nehty, dlaně a chodidla), příznaky hlášené pacienty a vliv na kvalitu života. Dva primární cílové parametry ve všech 3 studiích byly podíl pacientů, kteří dosáhli

v 16. týdnu 1) odpověď PASI 90 a 2) IGA „čistý nebo téměř čistý“ (IGA 0/1 se zlepšením nejméně o dva body oproti výchozímu stavu). Odpověď PASI 100, IGA 0 v 16. týdnu a odpověď PASI 75 ve 4. týdnu byly sekundární cílové parametry ve všech 3 studiích.

### Onemocnění kůže celkově

Léčba bimekizumabem vedla k významnému zlepšení u všech cílových parametrů účinnosti ve srovnání s placebem, ustekinumabem nebo adalimumabem v 16. týdnu. Hlavní výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2: Souhrn klinických odpovědí ve studiích BE VIVID, BE READY a BE SURE**

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 321)	Ustekinumab (N = 163)	Placebo (N = 86)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 349)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 319)	Adalimumab (N = 159)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>PASI 100</b> 16. týden	0 (0,0)	188 (58,6) <sup>a</sup>	34 (20,9)	1 (1,2)	238 (68,2) <sup>a</sup>	194 (60,8) <sup>a</sup>	38 (23,9)
<b>PASI 90</b> 16. týden	4 (4,8)	273 (85,0) <sup>a, b</sup>	81 (49,7)	1 (1,2)	317 (90,8) <sup>a</sup>	275 (86,2) <sup>a</sup>	75 (47,2)
<b>PASI 75</b> 4. týden	2 (2,4)	247 (76,9) <sup>a, b</sup>	25 (15,3)	1 (1,2)	265 (75,9) <sup>a</sup>	244 (76,5) <sup>a</sup>	50 (31,4)
16. týden	6 (7,2)	296 (92,2)	119 (73,0)	2 (2,3)	333 (95,4)	295 (92,5)	110 (69,2)
<b>IGA 0</b> 16. týden	0 (0,0)	188 (58,6) <sup>a</sup>	36 (22,1)	1 (1,2)	243 (69,6) <sup>a</sup>	197 (61,8)	39 (24,5)
<b>IGA 0/1</b> 16. týden	4 (4,8)	270 (84,1) <sup>a, b</sup>	87 (53,4)	1 (1,2)	323 (92,6) <sup>a</sup>	272 (85,3) <sup>a</sup>	91 (57,2)
<b>Absolutní PASI ≤ 2</b> 16. týden	3 (3,6)	273 (85,0)	84 (51,5)	1 (1,2)	315 (90,3)	280 (87,8)	86 (54,1)
<b>Zlepšení bolesti při PSD ≥ 4 (N)</b> 16. týden	(N = 48)	(N = 190)	(N = 90)	(N = 49)	(N = 209)	(N = 222)	(N = 92)
	5 (10,4)	140 (73,7)	54 (60,0)	0 (0,0)	148 (70,8)	143 (64,4)	43 (46,7)
<b>Zlepšení svědění PSD ≥ 4 (N)</b> 16. týden	(N = 53)	(N = 222)	(N = 104)	(N = 60)	(N = 244)	(N = 248)	(N = 107)
	6 (11,3)	151 (68,0)	57 (54,8)	0 (0,0)	161 (66,0)	153 (61,7)	42 (39,3)
<b>Zlepšení olupování PSD ≥ 4 (N)</b> 16. týden	(N = 56)	(N = 225)	(N = 104)	(N = 65)	(N = 262)	(N = 251)	(N = 109)
	6 (10,7)	171 (76,0)	59 (56,7)	1 (1,5)	198 (75,6)	170 (67,7)	42 (38,5)

Bimekizumab 320 mg Q4W = bimekizumab každé 4 týdny. Je použita imputace bez odezvy (Non-Responder Imputation, NRI).

Odpověď IGA 0/1 byla definována jako čistá (0) nebo téměř čistá (1) se zlepšením alespoň o 2 body v 16. týdnu oproti výchozímu stavu. Odpověď IGA 0 byla definována jako čistá (0) se zlepšením alespoň o 2 body v 16. týdnu od výchozího stavu.

PSD (Patient Symptoms Diary) je deník příznaků pacienta, označovaný také jako Hodnocení příznaků a vlivů psoriázy (Psoriasis Symptoms and Impacts Measure, P-SIM), který hodnotí závažnost příznaků psoriázy na stupnici od 0 (žádné příznaky) do 10 (velmi závažné příznaky). Odpověď je definována jako snížení o  $\geq 4$  od výchozího stavu do 16. týdne pro bolest, svědění a olupování na škále od 0 do 10.

a)  $p < 0,001$  oproti placebu (BE VIVID a BE READY) oproti adalimumabu (BE SURE), upravené pro multiplicitu.

b)  $p < 0,001$  oproti ustekinumabu (BE VIVID), upraveno pro multiplicitu.

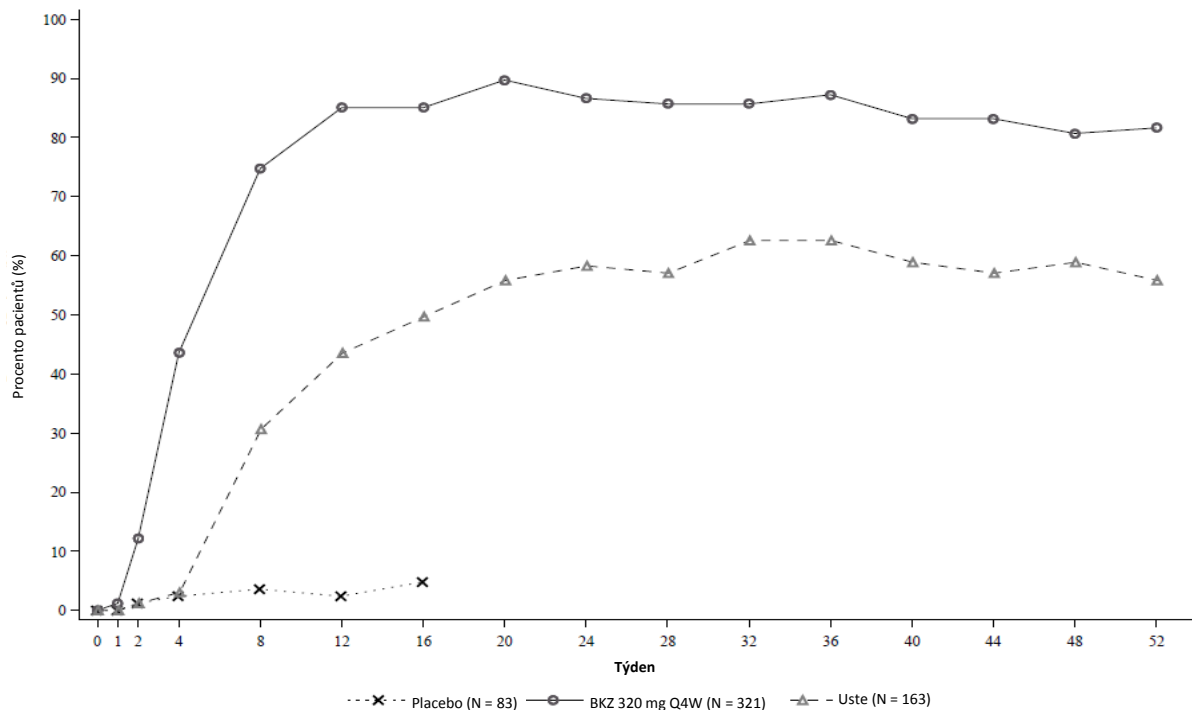
Bimekizumab byl spojován s rychlým nástupem účinnosti. Ve studii BE VIVID byla ve 2. a 4. týdnu míra odpovědi PASI 90 signifikantně vyšší u pacientů léčených bimekizumabem (12,1 % a 43,6 %) ve srovnání s placebem (1,2 % a 2,4 %) a ustekinumabem (1,2 % a 3,1 %).

Ve studii BE VIVID dosáhli v 52. týdnu pacienti léčení bimekizumabem (každé 4 týdny) významně vyšší míry odpovědi než pacienti léčení ustekinumabem v cílových parametrech PASI 90 (81,9 % u bimekizumabu proti 55,8 % u ustekinumabu,  $p < 0,001$ ),



IGA 0/1 (78,2 % u bimekizumabu proti 60,7 % u ustekinumabu,  $p < 0,001$ )  
a PASI 100 (64,5 % u bimekizumabu proti 38,0 % u ustekinumabu).

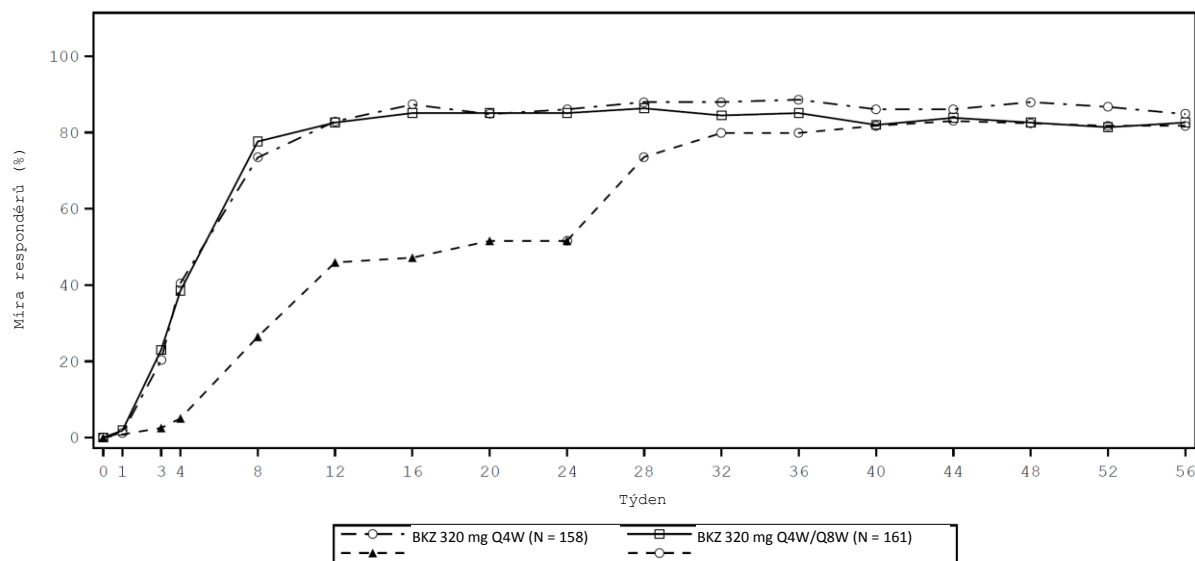
**Obrázek 1: Míry respondérů PASI 90 v průběhu času ve studii BE VIVID**



BKZ 320 mg Q4W = bimekizumab každé 4 týdny; Uste = ustekinumab. Používá se NRI.

Ve studii BE SURE ve 24. týdnu dosáhlo signifikantně vyšší procento pacientů léčených bimekizumabem (kombinovaná dávkovací ramena Q4W/Q4W a Q4W/Q8W) PASI 90 a IGA 0/1 ve srovnání s adalimumabem (85,6 % a 86,5 % v uvedeném pořadí proti 51,6 % a 57,9 %,  $p < 0,001$ ). V 56. týdnu dosáhlo odpovědi PASI 100 70,2 % pacientů léčených bimekizumabem Q8W. Ze 65 pacientů bez odpovědi na léčbu adalimumabem ve 24. týdnu (< PASI 90) dosáhlo 78,5 % odpovědi PASI 90 po 16 týdnech léčby bimekizumabem. Bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů, kteří přešli z adalimumabu na bimekizumab bez vymývacího období (wash-out periody) byl podobný jako u pacientů, kteří zahájili léčbu bimekizumabem po vymytí před systémovými terapiemi.

**Obrázek 2: Míra respondérů PASI 90 v průběhu času ve studii BE SURE**



BKZ 320 mg Q4W = bimekizumab každé 4 týdny; BKZ 320 mg Q8W = bimekizumab každých 8 týdnů; ADA = adalimumab.

Pacienti ve skupině BKZ Q4W/Q8W přešli z dávkování Q4W na Q8W v 16. týdnu. Pacienti ve skupině ADA/BKZ 320 mg Q4W byli převedeni z ADA na BKZ Q4W ve 24. týdnu. Používá se NRI.

Účinnost bimekizumabu byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví, rasu, trvání onemocnění, tělesnou hmotnost, výchozí závažnost PASI a předchozí biologickou léčbu. Bimekizumab byl účinný u pacientů dříve exponovaných biologickým léčivům, včetně anti-TNF/anti-IL-17 a u pacientů dosud neléčených systémovou léčbou. Účinnost u pacientů s primárním selháním terapie anti-IL-17 nebyla zkoumána.

Na základě populační FK/FD analýzy a podpory klinickými údaji měli pacienti s vyšší tělesnou hmotností ( $\geq 120$  kg), kteří nedosáhli kompletní clearance kůže v 16. týdnu, prospěch z pokračující dávky bimekizumabu 320 mg každé čtyři týdny (Q4W) po prvních 16 týdnech léčby. Ve studii BE SURE dostávali pacienti bimekizumab 320 mg Q4W až do 16. týdne, následované buď podáváním dávky Q4W, nebo podáváním dávky každých osm týdnů (Q8W) až do 56. týdne, bez ohledu na stav respondéra v 16. týdnu. Pacienti ve skupině  $\geq 120$  kg (N = 37) v udržovacím režimu Q4W vykázali větší zlepšení PASI 100 mezi 16. týdnem (23,5 %) a 56. týdnem (70,6 %) ve srovnání s pacienty v udržovacím režimu Q8W (16. týden: 45,0 % proti 56. týdnu: 60,0 %).

U pacientů léčených bimekizumabem bylo v 16. týdnu pozorováno zlepšení psoriázy postihující pokožku vlasů, nehty, dlaně a chodidla (viz tabulka 3).

**Tabulka 3: Odpovědi na pokožce vlasů, palmoplantárních oblastech a nehtech ve studiích BE VIVID, BE READY a BE SURE v 16. týdnu**

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Ustekinumab	Placebo	Bimekizumab 320 mg Q4W	Bimekizumab 320 mg Q4W	Adalimumab
<b>IGA pokožky vlasů (N)<sup>a</sup></b>	(72)	(285)	(146)	(74)	(310)	(296)	(138)
IGA pokožky vlasů 0/1, n (%)	11 (15,3)	240 (84,2) <sup>b</sup>	103 (70,5)	5 (6,8)	286 (92,3) <sup>b</sup>	256 (86,5)	93 (67,4)
<b>pp-IGA (N)<sup>a</sup></b>	(29)	(105)	(47)	(31)	(97)	(90)	(34)

pp-IGA 0/1, n (%)	7 (24,1)	85 (81,0)	39 (83,0)	10 (32,3)	91 (93,8)	75 (83,3)	24 (70,6)
mNAPSI 10 0 (N) <sup>a</sup>	(51)	(194)	(109)	(50)	(210)	(181)	(95)
mNAPSI 10 0, n (%)	4 (7,8)	57 (29,4)	15 (13,8)	3 (6,0)	73 (34,8)	54 (29,8)	21 (22,1)

Bimekizumab 320 mg Q4W = bimekizumabu každé 4 týdny. Používá se imputace bez odezvy (NRI)

Odpovědi na stupnici IGA 0/1 a pp-IGA 0/1 byly definovány jako čisté (0) nebo téměř čisté (1) se zlepšením o  $\geq 2$  body proti výchozímu stavu.

<sup>a)</sup> Zahrnují pouze pacienty s celkovým hodnocením zkoušejícího (IGA) 2 nebo vyšším, s palmoplantárním IGA 2 nebo vyšším a s modifikovaným skórem indexu psoriázy a závažnosti v oblasti nehtů (modified Nail Psoriasis and Severity Index, mNAPSI) > 0 ve výchozím stavu.

<sup>b)</sup>  $p < 0,001$  oproti placebo, upraveno pro multiplicitu

Odpovědi IGA pokožky vlasů a IGA palmoplantárních oblastí u pacientů léčených bimekizumabem byly zachovány až do 52./56. týdne. Psoriáza nehtů se nadále zlepšovala i po 16. týdnu. Ve studii BE VIVID dosáhl v 52. týdnu 60,3 % pacientů léčených bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny kompletní clearance nehtů (mNAPSI 100). Ve studii BE READY dosáhlo v 56. týdnu 67,7 % a 69,8 % respondérů ze stavu v 16. týdnu PASI 90 kompletní clearance nehtů s bimekizumabem 320 mg každých 8 týdnů a bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny.

#### Udržení odpovědi

**Tabulka 4: Udržení odpovědi s bimekizumabem PASI100, PASI90, IGA 0/1 v 52. týdnu a absolutní PASI  $\leq 2$  respondérů v 16. týdnu\***

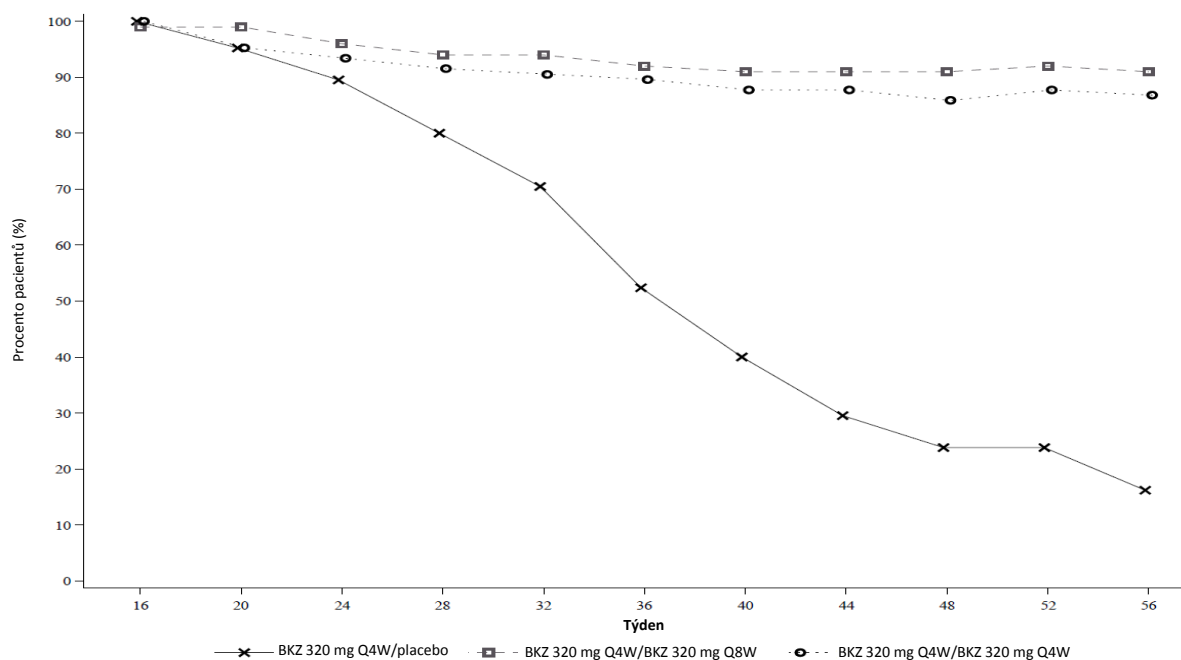
PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		Absolutní PASI $\leq 2$	
320 mg Q4W (N = 355) n (%)	320 mg Q8W (N = 182) n (%)	320 mg Q4W (N = 516) n (%)	320 mg Q8W (N = 237) n (%)	320 mg Q4W (N = 511) n (%)	320 mg Q8W (N = 234) n (%)	320 mg Q4W (N = 511) n (%)	320 mg Q8W (N = 238) n (%)
295 (83,1)	161 (88,5)	464 (89,9)	214 (90,3)	447 (87,5)	214 (91,5)	460 (90,0)	215 (90,3)

\* Integrovaná analýza BE VIVID, BE READY a BE SURE. Používá se NRI.

320 mg Q4W: bimekizumab 320 mg každé 4 týdny a poté bimekizumab 320 mg každé 4 týdny od 16. týdne. 320 mg Q8W: bimekizumab 320 mg každé 4 týdny a poté bimekizumab 320 mg každých 8 týdnů od 16. týdne.

#### Trvání odpovědi (po vysazení bimekizumabu)

**Obrázek 3: Míra respondérů PASI 90 v průběhu času pro respondéry PASI 90 v 16. týdnu – randomizované období vysazení ve studii BE READY**



Používá se NRI.

V 16. týdnu zahájilo 105 účastníků studie randomizované období s vysazením ve skupině s bimekizumabem 320 mg Q4W/placebo, 100 ve skupině s bimekizumabem 320 mg Q4W/Q8W a 106 ve skupině s bimekizumabem 320 mg Q4W/Q4W.

Ve studii BE READY byl v 16. týdnu u PASI 90 respondérů, kteří byli znovu randomizováni do skupiny s placebem a ukončili léčbu bimekizumabem, medián doby do relapsu, definovaný jako ztráta PASI 75, přibližně 28 týdnů (32 týdnů po poslední dávce bimekizumabu). Z těchto pacientů 88,1 % znovu získalo odpověď PASI 90 během 12 týdnů od opětovného zahájení léčby bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny.

#### *Kvalita života související se zdravotním stavem/výsledky hlášené pacientem*

Ve všech 3 studiích nevykazoval větší podíl pacientů léčených bimekizumabem žádný vliv psoriázy na kvalitu jejich života, měřeno dermatologickým indexem kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) ve srovnání s pacienty léčenými placebem a aktivním komparátorem v 16. týdnu (tabulka 5).

**Tabulka 5: Kvalita života ve studiích BE VIVID, BE READY a BE SURE**

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 321) n (%)	Ustekinumab (N = 163) n (%)	Placebo (N = 86) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 349) n (%)	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 319) n (%)	Adalimumab (N = 159) n (%)
DLQI 0/1 <sup>a</sup> výchozí stav	3 (3,6)	16 (5,0)	5 (3,1)	4 (4,7)	11 (3,2)	10 (3,1)	13 (8,2)
DLQI 0/1 <sup>a</sup> 16. týden	10 (12,0)	216 (67,3)	69 (42,3)	5 (5,8)	264 (75,6)	201 (63,0)	74 (46,5)

<sup>a)</sup> Absolutní skóre DLQI 0 nebo 1 neukazuje žádný vliv onemocnění na kvalitu života související se zdravím. Používá se NRI.

Odpovědi DLQI 0/1 se dále zvyšovaly i po 16. týdnu a poté byly udržovány až do 52./56. týdne. Ve studii BE VIVID byla míra odpovědi DLQI 0/1 v 52. týdnu 74,8 % u pacientů léčených bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny. Ve studii BE SURE mělo v 56. týdnu 78,9 % pacientů DLQI 0/1 s bimekizumabem 320 mg každých 8 týdnů a 74,1 % pacientů s bimekizumabem 320 mg každé 4 týdny.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Bimzelx u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě psoriázy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Na základě populační farmakokinetické analýzy po jednorázové subkutánní dávce 320 mg u pacientů s ložiskovou psoriázou dosáhl bimekizumab mediánu (2,5. a 97,5. percentil) maximální plazmatické koncentrace 25 (12–50) µg/ml, mezi 3 a 4 dny po dávce.

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že bimekizumab byl absorbován s průměrnou absolutní biologickou dostupností 70,1 % u zdravých dobrovolníků.

Na základě simulovaných dat je medián (2,5. a 97,5. percentil) vrcholové a minimální koncentrace v ustáleném stavu po subkutánním podání 320 mg každé 4 týdny 43 (20–91) µg/ml a 20 (7–50) µg/ml a ustáleného stavu je dosaženo přibližně po 16 týdnech při dávkovacím režimu jedenkrát každé 4 týdny. Ve srovnání s expozicí po jednorázové dávce ukázala populační farmakokinetická analýza 1,74násobné zvýšení vrcholových plazmatických koncentrací a plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) po opakovaném podání čtyř týdenních dávek.

Po přechodu z dávkovacího režimu 320 mg každé 4 týdny na dávkovací režim 320 mg každých 8 týdnů v 16. týdnu je dosaženo ustáleného stavu přibližně 16 týdnů po přechodu. Mediány (2,5. a 97,5. percentil) maximálních a minimálních plazmatických koncentrací jsou 30 (14–60) µg/ml a 5 (1–16) µg/ml.

### Distribuce

Na základě populačních farmakokinetických analýz byl medián (variační koeficient %) distribučního objemu (V/F) v ustáleném stavu u pacientů s ložiskovou psoriázou 11,2 (30,5 %) l.

### Biotransformace

Bimekizumab je monoklonální protilátka a očekává se, že se rozloží na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými cestami stejným způsobem jako endogenní imunoglobuliny.

### Eliminace

Na základě populačních farmakokinetických analýz byl medián (variační koeficient %) zdánlivé clearance (Cl/F) bimekizumabu 0,337 l/den (32,7 %) a průměrný terminální eliminační poločas bimekizumabu byl v klinických studiích u pacientů s ložiskovou psoriázou 23 dní.

### Linearita/nelinearita

Bimekizumab vykazoval farmakokinetiku úměrnou dávce u pacientů s ložiskovou psoriázou v rozmezí dávek od 64 mg do 480 mg po vícenásobném subkutánním podání, přičemž zdánlivá clearance (Cl/F) je nezávislá na dávce.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Populační farmakokinetický/farmakodynamický model byl vyvinut na základě všech dostupných dat u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy. Analýza ukázala, že vyšší koncentrace bimekizumabu souvisí s lepší odpovědí podle indexu plochy postižení a závažnosti

psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) a celkového hodnocení zkoušejících (Investigators Global Assessment, IGA). Dávka 320 mg každé 4 týdny se ukázala jako přiměřená dávka v počátečním léčebném období a 320 mg poté každých 8 týdnů je vhodná dávka pro udržovací období pro většinu pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy (viz Zvláštní skupiny pacientů, tělesná hmotnost).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Tělesná hmotnost*

Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že expozice klesala se zvyšující se tělesnou hmotností. Předpokládá se, že průměrná plazmatická koncentrace u dospělých pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 120$  kg po subkutánní injekci 320 mg bude nejméně o 30 % nižší než u dospělých pacientů s tělesnou hmotností 90 kg. U některých pacientů může být vhodná úprava dávky (viz bod 4.2).

#### *Starší pacienti*

Na základě populační farmakokinetické analýzy s omezeným počtem starších pacientů ( $n = 110$  ve věku  $\geq 65$  let a  $n = 14$  ve věku  $\geq 75$  let) byla zdánlivá clearance (Cl/F) u starších pacientů a pacientů mladších 65 let podobná. Není nutná úprava dávkování (viz bod 4.2).

#### *Porucha funkce ledvin nebo porucha funkce jater*

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku bimekizumabu. Předpokládá se, že renální eliminace intaktního bimekizumabu, IgG monoklonální protilátky, bude nízká a má malý význam. Podobně se IgG eliminují především intracelulárním katabolismem a neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila clearance bimekizumabu. Na základě populačních farmakokinetických analýz neměly markery funkce jater (ALT/bilirubin) žádný vliv na clearance bimekizumabu u pacientů s ložiskovou psoriázou.

#### *Rasa*

V klinické farmakokinetické studii nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici bimekizumabu u čínských nebo japonských pacientů v porovnání s bělošskými pacienty. Není nutná úprava dávkování.

#### *Pohlaví*

Populační farmakokinetické modelování ukázalo, že u žen může být zdánlivá clearance (Cl/F) o 10 % rychlejší ve srovnání s muži a není to klinicky významné. Není nutná úprava dávkování.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě testování tkáňové zkřížené reaktivity ve studiích toxicity po opakovaném podávání (včetně bezpečnostních farmakologických cílových parametrů a hodnocení cílových parametrů souvisejících s fertilitou) a hodnocení prenatálního a postnatálního vývoje u makaků jávských neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Účinky související s bimekizumabem byly u makaků jávských omezeny na mukokutánní změny v souladu s farmakologickou modulací komenzální mikroflóry.

Studie mutagenity nebo karcinogenity s bimekizumabem nebyly provedeny. Neočekává se však, že monoklonální protilátky poškodí DNA nebo chromozomy. Ve 26týdenní studii chronické toxikologie u makaků jávských nebyly pozorovány žádné preneoplastické ani neoplastické léze při dávce, která vedla ke 109násobné expozici v porovnání s expozicí u člověka při dávce 320 mg každé 4 týdny.

V perinatální a postnatální vývojové studii u makaka jávského nevykazoval bimekizumab žádné účinky na gestaci, porod, přežívání mláďat, fetální a postnatální vývoj, pokud byl podáván v průběhu organogeneze až do porodu, což vedlo k 27násobné expozici v porovnání s expozicí člověka při dávce 320 mg každé 4 týdny na základě AUC. Při narození byly koncentrace bimekizumabu v séru

u opičích mládřat srovnatelné s koncentracemi u matek.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glycin  
Trihydrát natrium-acetátu  
Ledová kyselina octová  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

#### Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období trvající maximálně 25 dnů s ochranou před světlem. Po vyjmutí z chladničky a uchování za těchto podmínek zlikvidujte po 25 dnech nebo do data použitelnosti vytištěném na obalu, podle toho, co nastane dříve. Vyznačené místo pro datum na krabičce slouží pro záznam data vyjmutí z chladničky.

#### Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Předplněné pero uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné pero lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období trvající maximálně 25 dnů s ochranou před světlem. Po vyjmutí z chladničky a uchování za těchto podmínek zlikvidujte po 25 dnech nebo do data použitelnosti vytištěném na obalu, podle toho, co nastane dříve. Vyznačené místo pro datum na krabičce slouží pro záznam data vyjmutí z chladničky.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml (sklo třídy I) se zátkou z brombutylové pryže laminovanou fluorpolymerem, s vsazenou 27G, 1/2" tenkostěnnou jehlou a pevným polypropylenovým krytem jehly umístěným v pasivním bezpečnostním zařízení.

Balení s 1 předplněnou injekční stříkačkou.

Balení se 2 předplněnými injekčními stříkačkami.

Vícečetné balení obsahující 3 (3 balení po 1 ks) předplněné injekční stříkačky.

Vícečetné balení obsahující 4 (2 balení po 2 ks) předplněné injekční stříkačky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero obsahující předplněnou injekční stříkačku o objemu 1 ml (sklo třídy I) se zátkou z brombutylové pryže laminovanou fluoropolymem, s vsazenou 27G, 1/2" tenkostěnnou jehlou a pevným polypropylenovým krytem jehly.

Balení s 1 předplněným perem.

Balení se 2 předplněnými pery.

Vícečetné balení obsahující 3 (3 balení po 1 ks) předplněná pera.

Vícečetné balení obsahující 4 (2 balení po 2 ks) předplněná pera.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

EU/1/21/1575/001

EU/1/21/1575/002

EU/1/21/1575/003

EU/1/21/1575/004

Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru

EU/1/21/1575/005

EU/1/21/1575/006

EU/1/21/1575/007

EU/1/21/1575/008

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**



20/08/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.