▼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

Uplizna 100 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg inebilizumabu v 10 ml v koncentraci 10 mg/ml. Konečná koncentrace po naředění je 1,0 mg/ml.

Inebilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka produkovaná linií ovariálních buněk čínského křečíka technologií rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 16,1 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.
Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,1 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý roztok. Roztok má pH přibližně 6,0 a osmolalitu přibližně 280 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD)

Přípravek Uplizna je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s NMOSD, kteří jsou séropozitivní na imunoglobulin G proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG), (viz bod 5.1).

Imunoglobulin G4 asociovaná nemoc (IgG4-RD).

Přípravek Uplizna je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní IgG4-RD (viz bod 5.1).

Generalizovaná myasthenia gravis (gMG)

Přípravek Uplizna je indikován jako doplněk standardní léčby k léčbě gMG u dospělých pacientů, kteří jsou pozitivní na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR) nebo proti svalově specifické tyrosinkináze (MuSK) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu je nutné zahájit pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou NMOSD nebo IgG4-RD nebo gMG a s přístupem k vhodné medicínské podpoře pro zvládnutí potenciálních závažných nežádoucích účinků, jako jsou závažné reakce související s infuzí.

Pacienta je zapotřebí sledovat s ohledem na infuzní reakce, a to nejméně jednu hodinu po dokončení infuze (viz bod 4.4).

Vyšetření před první dávkou inebilizumabu

Před zahájením léčby je třeba provést tato testování
- Kvantitativní sérové imunoglobuliny, počet B-buněk a úplný krevní obraz (CMBC) včetně diferenciálů (viz bod 4.3 a 4.4)
- Screening viru hepatitidy B (HBV) (viz bod 4.3 a 4.4)
- Screening viru hepatitidy C (HCV) (screening a léčba zahájená před léčbou inebilizumabem) (viz bod 4.4)
- Vyšetření na aktivní tuberkulózu a test na latentní infekce (viz bod 4.3 a 4.4)

Všechny imunizace živou nebo živou oslabenou vakcínou je zapotřebí podávat podle imunizačních doporučení nejméně 4 týdny před zahájením podávání inebilizumabu (viz bod 4.4).

Pokud se má za to, že ztráta účinnosti je způsobena imunogenitou, lékař by měl sledovat počet B-buněk jako přímý ukazatel klinického účinku (viz bod 5.1).

Dávkování

Počáteční dávky

Doporučená zaváděcí dávka je 300 mg (3 injekční lahvičky po 100 mg) v intravenózní infuzi následovaná o 2 týdny později druhou intravenózní infuzí s dávkou 300 mg.

Udržovací dávky

Doporučená udržovací dávka je 300 mg v intravenózní infuzi každých 6 měsíců. Inebilizumab je určen k chronické léčbě.

Vzhledem k chronické povaze IgG4-RD se má léčba trvající déle než 52 týdnů řídit aktivitou nemoci, uvážením lékaře a rozhodnutím pacienta.

Zpožděná nebo zmeškaná dávka

Pokud dojde ke zmeškání dávky inebilizumabu, je třeba ji podat co nejdříve a nečekat až do další plánované dávky.

Premedikace reakcí souvisejících s infuzí

Vyšetření infekce
Před každou infuzí inebilizumabu je zapotřebí zjistit zda není přítomna klinicky významná infekce. V případě infekce je zapotřebí počkat s infuzí inebilizumabu až do odeznění infekce.

Požadovaná premedikace
Premedikaci kortikosteroidem (např. methylprednisolon 80–125 mg intravenózně či ekvivalent) je nutno podávat přibližně 30 minut před každou infuzí inebilizumabu, dále antihistaminikum (např. difenhydramin 25–50 mg perorálně nebo ekvivalent) a antipyretikum (např. paracetamol 500–650 mg perorálně nebo ekvivalent) přibližně 30–60 minut před každou infuzí inebilizumabu (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší osoby

Inebilizumab byl podáván v klinických studiích 72 starším pacientům (≥ 65 let). Na základě dostupných dat se u pacientů starších 65 let nepovažuje úprava dávky za nezbytnou (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin a jater

Inebilizumab nebyl studován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater. Nicméně úprava dávkování na základě funkce ledvin či jater není opodstatněná, protože monoklonální protilátky imunoglobulinu (Ig) G nejsou primárně odbourávány prostřednictvím ledvin či jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku inebilizumab u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K intravenóznímu podání.
Injekční lahvičky neprotřepávejte.
Injekční lahvičky je nutno uchovávat ve svislé poloze.

Připravený roztok je nutno podávat intravenózně infuzní pumpou zvyšující se rychlostí až do dokončení (přibližně 90 minut) přes intravenózní linku obsahující sterilní in-line filtr s nízkou vazbou proteinů o velikosti pórů 0,2 nebo 0,22 mikrometru podle schématu v tabulce 1.

Tabulka 1. Doporučená rychlost infuze pro podání při naředění v intravenózním vaku 250 ml

Uplynulá doba (minuty)	Rychlost infuze (ml/h)
0–30	42
31–60	125
61–dokončení	333

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Závažná aktivní infekce, včetně aktivní chronické infekce, jako je hepatitida B
- Aktivní nebo neléčená latentní tuberkulóza
- Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) v anamnéze
- Imunokompromitovaný pacient
- Aktivní malignity

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokyny pro pacienty v době předepsání

Pacientům léčeným přípravkem Uplizna má být poskytnuta karta pacienta, která obsahuje informace, že léčba inebilizumabem může zvýšit riziko infekcí, včetně závažných infekcí, virové reaktivace, oportunních infekcí a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a jak vyhledat včasnou lékařskou péči v případě známek a příznaků infekce a PML.

Sledovatelnost

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

Reakce související s infuzí a hypersenzitivita

Inebilizumab může způsobovat reakce spojené s infuzí a hypersenzitivní reakce, které mohou zahrnovat bolest hlavy, nauzeu, somnolenci, dyspnoe, horečku, myalgii, vyrážku, palpitace a další příznaky. Reakce spojené s infuzí byly nejčastější u první infuze, ale byly pozorovány i během následných infuzí. Závažné reakce na infuzi, přestože byly vzácné, se vyskytly v klinických studiích inebilizumabu (viz bod 4.8).

Před infuzí

Je nutno podávat premedikaci kortikosteroidem (např. methylprednisolon 80–125 mg intravenózně či ekvivalent), dále antihistaminikum (např. difenhydramin 25–50 mg perorálně nebo ekvivalent) a antipyretikum (např. paracetamol 500–650 mg perorálně nebo ekvivalent) (viz bod 4.2).

Během infuze

Pacienta je zapotřebí monitorovat v souvislosti s reakcemi souvisejícími s infuzí. Doporučení léčby pro infuzní reakce závisí na typu a závažnosti reakce. V případě život ohrožujících infuzních reakcí je nutné léčbu okamžitě a trvale ukončit a je zapotřebí podávat vhodnou podpůrnou léčbu. U méně závažných infuzních reakcí může léčba zahrnovat dočasné zastavení infuze, snížení rychlosti infuze a/nebo podávání symptomatické léčby.

Po infuzi

Pacienta je zapotřebí sledovat s ohledem na infuzní reakci, a to nejméně jednu hodinu po dokončení infuze.

Infekce

Inebilizumab způsobuje snížení počtu lymfocytů v periferní krvi a hladin Ig v souladu s mechanismem účinku deplece B-buněk. Bylo rovněž hlášeno snížení počtu neutrofilů. Inebilizumab proto může zvyšovat citlivost vůči infekcím (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby inebilizumabem je zapotřebí získat aktuální (tj. do 6 měsíců) úplný krevní obraz (CBC) včetně diferenciálních krevních obrazů a imunoglobulinů. Vyšetření úplného krevního obrazu včetně diferenciálních krevních obrazů a imunoglobulinů se rovněž doporučují periodicky během léčby a po vysazení léčby až do obnovení B-buněk. Před každou infuzí inebilizumabu je zapotřebí zjistit, zda není přítomna klinicky významná infekce. V případě infekce je zapotřebí odložit infuzi inebilizumabu, dokud se infekce nevyřeší. Pacienty je nutné poučit, aby neprodleně hlásili příznaky infekce svému lékaři. Přerušení léčby je nutno zvažovat v případě, že se u pacienta vyvine závažná oportunní infekce nebo rekurentní infekce, pokud hladiny Ig signalizují oslabení imunity.

Nejčastějšími infekcemi hlášenými pacienty s NMOSD léčenými inebilizumabem během randomizovaného kontrolovaného období (RCP) a otevřeného období (OLB) byly infekce močových cest (26,2 %), nazofaryngitida (20,9 %), infekce horních cest dýchacích (15,6 %), chřipka (8,9 %), a bronchitida (6,7 %). V RCP a OLP u IgG4-RD byly nejčastějšími hlášenými infekcemi u pacientů léčených inebilizumabem infekce horních cest dýchacích (10,7 %), nazofaryngitida (9,8 %), infekce močových cest (8,9 %) a chřipka (6,3 %). V RCP a OLP u gMG byly nejčastějšími infekcemi hlášenými u pacientů léčených inebilizumabem nazofaryngitida (6,9 %) a infekce horních cest dýchacích (6,9 %).

Reaktivace viru hepatitidy B

Riziko reaktivace HBV bylo pozorováno u jiných protilátek způsobujících depleci B-buněk. Jeden případ reaktivace HBV byl pozorován u pacienta léčeného inebilizumabem během klinického hodnocení gMG. Pacienti s chronickým HBV byli vyloučeni z klinických studií s inebilizumabem. Screening na HBV je zapotřebí provádět u všech pacientů před zahájením léčby inebilizumabem. Inebilizumab nemá být podáván pacientům s aktivní hepatitidou vyvolanou HBV, kteří jsou pozitivní na povrchový antigen viru hepatitidy B (HBsAg) nebo protilátky proti core antigenu viru hepatitidy B (HBcAb). Pacienti, kteří jsou chroničtí nosiči HBV [HBsAg+], se mají poradit s odborníkem na jaterní choroby před zahájením léčby a během léčby (viz bod 4.3).

Virus hepatitidy C

Pacienti pozitivní na HCV byli vyloučeni z klinických studií s inebilizumabem. Výchozí screening na HCV se vyžaduje pro detekci a zahájení léčby před zahájením léčby inebilizumabem.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby inebilizumabem je zapotřebí vyhodnotit, zda pacienti nemají aktivní tuberkulózu a testovat je na latentní infekci. U pacientů s aktivní tuberkulózou nebo pozitivním screeningem tuberkulózy bez anamnézy vhodné léčby je zapotřebí před zahájením léčby inebilizumabem.konzultovat s odborníky na infekční nemoci.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

PML je oportunní virová infekce mozku způsobená virem John Cunningham (JCV), která se typicky vyskytuje u pacientů, kteří mají narušenou imunitu, a která může vést k úmrtí nebo závažnému postižení. Infekce JCV vedoucí k PML byla pozorována u pacientů léčených jinými protilátkami způsobujícími depleci B-buněk.

V klinických studiích s inebilizumabem nebyly identifikovány žádné potvrzené případy PML.
V klinických studiích s inebilizumabem zemřel jeden subjekt (studie u NMOSD) po vzniku nových lézí v mozku, u nichž nebylo možné stanovit definitivní diagnózu. Diferenciální diagnóza zahrnovala atypickou ataku NMOSD, PML nebo akutní diseminovanou encefalomyelitidu.

Lékaři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo nálezů z magnetické rezonance (MRI), které mohou naznačovat PML. Nálezy MRI mohou být zjevné před klinickými známkami nebo příznaky. Typické příznaky spojené s PML jsou různorodé, progredují v průběhu dnů až týdnů a zahrnují progredující slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchu vidění a změny myšlení, paměti a orientace vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti.

Při první známce či příznaku naznačujícím PML je zapotřebí pozastavit léčbu inebilizumabem, dokud se PML nevyloučí. Je nutné zvážit další vyšetření včetně konzultace s neurologem, sken MRI, nejlépe s kontrastní látkou, testování mozkomíšního moku na DNA viru JC a opakovaná neurologická vyšetření. V případě potvrzení je zapotřebí vysadit léčbu inebilizumabem.

Pozdní neutropenie

Byly hlášeny případy pozdního nástupu neutropenie (viz bod 4.8). I když v některých případech šlo o stupeň 3, většina případů patřila do stupně 1 nebo 2. Případy pozdního nástupu neutropenie byly hlášeny nejméně za 4 týdny od poslední infuze inebilizumabu. U pacientů se známkami a příznaky infekce se doporučuje měření neutrofilů v krvi.

<u>Léčba závažně imunokompromitovaných pacientů</u>

Závažně imunokompromitovaní pacienti stavu nesmí být léčeni, dokud se tento stav nevyřeší (viz bod 4.3).

Pokud se inebilizumab kombinuje s jinou imunosupresivní terapií, zvažte možnost zvýšených imunosupresivních účinků.

Pacienti se známým vrozeným nebo získaným imunodeficitem, včetně infekce HIV nebo splenektomie, nebyli zkoumáni.

Vakcinace

Všechny imunizace je zapotřebí podávat podle imunizačních doporučení nejméně 4 týdny před zahájením podávání inebilizumabu. Účinnost a bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami po léčbě inebilizumabem nebyla zkoumána a očkování živými oslabenými nebo živými vakcínami se nedoporučuje během léčby a do obnovy B-buněk.

Kojenci matek vystavených účinkům inebilizumabu během těhotenství nemají dostávat živé nebo živé oslabené vakcíny před potvrzením obnovy počtu B-buněk u kojence. Deplece B buněk u těchto kojenců vystavených účinkům inebilizumabu může zvyšovat rizika plynoucí z živých nebo živých oslabených vakcín. Neživé vakcíny se smí podle indikace podávat před zotavením se z deplece B-buněk a úrovně Ig, ale je nutno zvážit konzultace s kvalifikovaným specialistou, aby bylo možné vyhodnotit, zda byla vybudována ochranná imunitní odpověď.

Doba obnovy B-buněk

Doba do obnovy B-buněk po podání inebilizumabu není známa (viz bod 5.1).

Těhotenství

Jakožto preventivní opatření se dává přednost nepoužívání inebilizumabu během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci (viz bod 4.6). Pacientky je nutné poučit, aby v případě otěhotnění, nebo pokud plánují otěhotnět během užívání inebilizumabu informovaly svého poskytovatele zdravotní péče. Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci (metody, které mají za následek míry výskytu otěhotnění nižší než 1 %) během používání přípravku Uplizna a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Uplizna.

Malignita

Imunomodulační léčivé přípravky mohou zvyšovat riziko malignity. Současné údaje nenaznačují žádné zvýšené riziko malignity; v současnosti ale nelze vyloučit možné riziko vzniku solidních tumorů (viz bod 4.8).

Pacienti s gMG třídy V dle *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

Inebilizumab nebyl u pacientů s gMG třídy V dle MGFA hodnocen.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 48,3 mg sodíku na dávku, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,1 mg/ml.
Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Dráhou primární eliminace pro terapeutické protilátky je clearance retikuloendoteliálním systémem. Enzymy cytochromu P450, efluxní pumpy a mechanismy vázající protein se na clearance terapeutických protilátek nepodílí. Proto je potenciální riziko farmakokinetické interakce mezi inebilizumabem a jinými léčivými přípravky nízké.

Vakcinace

Účinnost a bezpečnost imunizace živými nebo živými oslabenými vakcínami po léčbě inebilizumabem nebyla zkoumána. Při depleci B-buněk může být odpověď na očkování zhoršená. Doporučuje se, aby pacienti dokončili imunizace před zahájením léčby inebilizumabem (viz bod 4.4).

Imunosupresiva

V pivotní studii u NMOSD byla během RCP podávána 2týdenní kůra perorálních kortikosteroidů (plus 1týdenní postupné snižování dávky) všem subjektům po prvním podání inebilizumabu. V pivotní studii IgG4-RD byly subjekty během RCP v době zahájení léčby inebilizumabem na jednotné dávce glukokortikoidů (GC) a poté bylo zahájeno předem stanovené snižování dávky až do ukončení léčby po 8 týdnech. V pivotní studii gMG byli pacienti v době zahájení léčby inebilizumabem léčení perorálními kortikosteroidy nebo stabilní dávkou jiných imunosupresiv. Od 4. týdne do 24. týdne pacienti zahájili předem stanovené snižování dávky kortikosteroidů na 5 mg/den, během léčby inebilizumabem jim ale bylo dovoleno pokračovat v užívání jiných imunosupresiv (viz bod 5.1).

Současné podávání inebilizumabu s imunosupresivy včetně systémových kortikosteroidů může zvýšit riziko infekce. Účinky inebilizumabu na B-buňky a imunoglobuliny mohou přetrvávat po dobu 6 měsíců nebo déle od podání.

Při zahájení podávání inebilizumabu po jiných imunosupresivních terapiích s dlouhodobými imunitními účinky nebo po zahájení jiných imunosupresivních terapiích s dlouhodobými imunitními účinky po inebilizumabu je zapotřebí vzít v úvahu dobu trvání a režim působení těchto léčivých přípravků kvůli potenciálním přídatným imunosupresivním účinkům (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají používat účinnou antikoncepci (metody, které mají za následek míry výskytu otěhotnění nižší než 1 %) během užívání přípravku Uplizna a po dobu 6 měsíců po posledním podání přípravku Uplizna.

Těhotenství

Údaje o podávání inebilizumabu těhotným ženám jsou omezené. Inebilizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka a o imunoglobulinech je známo, že prochází placentární bariérou. U novorozenců narozených matkám vystaveným účinků jiných protilátek způsobujících depleci B-buněk během těhotenství byla hlášena přechodná periferní deplece B-buněk a lymfopenie.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé či nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu, nicméně se prokázala deplece B-buněk ve fetálních játrech potomstva (viz bod 5.3).

Léčbě inebilizumabem je nutné se během těhotenství vyhnout, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

V případě expozice během těhotenství lze vzhledem k farmakologickým vlastnostem přípravku a výsledkům studií na zvířatech očekávat depleci B-buněk u novorozenců (viz bod 5.3). Hladiny B-buněk u kojenců po expozici matky inebilizumabu nebyly v klinických studiích studovány. Potenciální doba trvání deplece B-buněk u kojenců vystavených inebilizumabu *in utero* a dopad deplece B-buněk na bezpečnost a účinnost vakcín nejsou známy (viz body 4.4 a 5.1). V důsledku toho je zapotřebí sledovat novorozence ohledně deplece B-buněk a vakcinace živými virovými vakcínami, jako je vakcína Bacillus Calmette-Guérin (BCG), mají být odloženy, dokud se počet B-buněk u kojence neobnoví (viz bod 4.4).

Kojení

Použití inebilizumabu u žen během kojení nebylo zkoumáno. Není známo, zda se inebilizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. U lidí dochází během prvních dnů po porodu k vylučování IgG protilátek do mléka. Vylučování brzy poté klesá na nízké koncentrace.
Riziko pro kojené dítě proto nelze během tohoto krátkého období vyloučit. Poté by přípravek Uplizna mohl být používán v průběhu kojení, pokud to bude klinicky zapotřebí. Pokud však byla pacientka léčena přípravkem Uplizna až do několika posledních měsíců těhotenství, kojení lze zahájit bezprostředně po porodu.

Fertilita

Údaje o účinku inebilizumabu na lidskou fertilitu jsou omezené, ale studie na zvířatech prokázaly sníženou fertilitu. Klinická závažnost těchto neklinických nálezů není známa (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Farmakologická aktivita a nežádoucí účinky hlášené k dnešnímu dni naznačují, že inebilizumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených inebilizumabem ve 3 pivotních klinických hodnoceních NMOSD, IgG4-RD a gMG během randomizovaného kontrolovaného období (RCP) a otevřeného období (OLP) byly infekce močových cest (26,2 %), nazofaryngitida (20,9 %), infekce horních cest dýchacích (15,6 %), artralgie (17,3 %), bolest zad (13,8 %), lymfopenie (10,7 %) a bolest hlavy (10,3 %).

Nejčastějšími hlášenými závažnými nežádoucími účinky u pacientů léčených inebilizumabem během RCP a OLP byly infekce (11,1 %) (včetně infekčních onemocnění močových cest (4,0 %), pneumonie (1,8 %)) a NMOSD (1,8 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po léčbě inebilizumabem v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce 2 podle následujících kategorií frekvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s inebilizumabem, včetně pacientů s NMOSD, gMG a IgG4-RD, a také ze zkušeností po uvedení na trh

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Infekce a infestace	Infekce močových cest, infekce dýchacích cest, nazofaryngitida, chřipka	Pneumonie, celulitida, herpes zoster, sinusitida	Sepse, subkutánní absces, bronchiolitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie*	Neutropenie, neutropenie s pozdním nástupem	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, bolest zad	Myalgie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy		
Vyšetření	Imunoglobuliny snížené		
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojená s infuzí		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel	

* Lymfopenie zahrnuje snížený počet lymfocytů

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Reakce spojené s infuzí

Inebilizumab může způsobovat reakce spojené s infuzí, které mohou zahrnovat bolest hlavy, nauzeu, spavost, dušnost, horečku, myalgii, vyrážku, palpitace a další příznaky. Všem pacientům byla podávána premedikace. Infuzní reakce byly pozorovány u 9,2 % pacientů s NMOSD během první kúry inebilizumabu v porovnání s 10,7 % pacientů léčených placebem. Reakce na inebilizumab spojené s infuzí byly pozorovány u 7,4 % pacientů s IgG4-RD ve srovnání se 14,9 % pacientů léčených placebem během RCP. Reakce na inebilizumab spojené s infuzí byly během RCP pozorovány u 10,1 % pacientů s gMG ve srovnání s 5,9 % pacientů léčených placebem. Reakce spojené s infuzí byly nejčastější u první infuze, ale byly pozorovány i během následných infuzí. Většina reakcí spojených s infuzí hlášených u pacientů léčených inebilizumabem měla buď mírnou, nebo středně těžkou závažnost.

Infekce

V klinických studiích byla infekce hlášena u 74,7 % pacientů s NMOSD, 70,5 % pacientů s IgG4-RD a 42,9 % pacientů s gMG léčených inebilizumabem v průběhu RCP a OLP. Nejčastější infekce u pacientů s NMOSD zahrnovaly infekce močových cest (26,2 %), nazofaryngitidu (20,9 %) a infekce horních cest dýchacích (15,6 %), chřipku (8,9 %) a bronchitidu (6,7 %). Závažné infekce hlášené více než jedním pacientem s NMOSD léčeným inebilizumabem byly infekce močových cest (4,0 %) a pneumonie (1,8 %). Nejčastějšími infekcemi u pacientů s IgG4-RD byly infekce horních cest

dýchacích (10,7 %), nazofaryngitida (9,8 %), infekce močových cest (8,9 %) a chřipka (6,3 %). Závažná infekce hlášená u více než jednoho pacienta s IgG4-RD léčeného inebilizumabem byla pneumonie (1,8 %). Nejčastější infekce u pacientů s gMG zahrnovaly nazofaryngitidu (6,9 %) a infekci horních cest dýchacích (6,9 %). Závažnou infekcí hlášenou u více než jednoho pacienta s gMG léčeného inebilizumabem byla pneumonie (1,5 %). Činnosti, které je nutno provést v případě infekce viz bod 4.4.

Oportunní a závažné infekce

Během RCP ve studii u NMOSD se nevyskytly žádné oportunní infekce ani v jedné z léčených skupin a jediný infekční nežádoucí účinek stupně 4 (atypická pneumonie) nastal u pacienta léčeného inebilizumabem. Během OLP se u 2 pacientů léčených inebilizumabem (0,9 %) objevila oportunní infekce (jedna z nich nebyla potvrzena) a 3 pacienti léčení inebilizumabem (1,4 %) udávali infekční nežádoucí účinek stupně 4. Činnosti, které je nutno provést v případě infekce viz bod 4.4. Ve studii IgG4-RD prodělali 3 pacienti léčení inebilizumabem (2,7 %) během RCP a OLP oportunní infekci (všechny nekomplikované herpes zoster). Ve studii gMG měl 1 pacient léčený inebilizumabem (0,8 %) během RCP závažnou nežádoucí příhodu 3. stupně (generalizovaný herpes zoster).

Abnormality laboratorních testů

Snížené imunoglobuliny

V souladu s mechanismem účinku poklesly průměrné hladiny imunoglobulinů s používáním inebilizumabu. Ve studii NMOSD byl na konci 6,5měsíčního RCP podíl pacientů s hladinami pod dolním limitem normálu následující: IgA 9,8 % inebilizumab a 3,1 % placebo, IgE 10,6 % inebilizumab a 12,5 % placebo, IgG 3,8 % inebilizumab a 9,4 % placebo a IgM 29,3 % inebilizumab a 15,6 % placebo. Byl hlášen jediný nežádoucí účinek snížených IgG (stupeň 2 během OLP). Podíl pacientů léčených inebilizumabem s hladinami IgG pod dolním limitem normálu v roce 1 byl 7,4 % a v roce 2 byl 9,9 %. Při mediánu expozice 3,2 roku byla četnost středně závažné redukce IgG (300 až < 500 mg/dl) 14,2 % a četnost závažné redukce IgG (< 300 mg/dl) byla 3,6 %. Ve studii IgG4-RD byla na konci 12měsíčního RCP celková hladina imunoglobulinů snížená přibližně o 12 % oproti výchozí hodnotě u pacientů léčených inebilizumabem ve srovnání s nárůstem o 21 % u pacientů léčených placebem. Průměrné snížení oproti výchozí hodnotě bylo u imunoglobulinu G (IgG) přibližně 9 % a imunoglobulinu M (IgM) přibližně 32 % u pacientů léčených inebilizumabem, zatímco u pacientů léčených placebem došlo ke zvýšení IgG o 26 % a IgM o přibližně 3 %. Ve studii gMG byla na konci 6měsíčního RCP celková hladina imunoglobulinů snížená o 13,3 % oproti výchozí hodnotě u pacientů léčených inebilizumabem ve srovnání s nárůstem o 14,5 % u pacientů léčených placebem. Průměrné snížení oproti výchozí hodnotě bylo u pacientů léčených inebilizumabem u imunoglobulinu G (IgG) 8,4 % a u imunoglobulinu M (IgM) 30 %, zatímco u pacientů léčených placebem došlo ke zvýšení IgG o 17,8 % a IgM o 4,9 %.

Snížený počet neutrofilů

Ve studii NMOSD byl po 6,5 měsících léčby pozorován počet neutrofilů od 1,0 do 1,5 × 10^9/l (stupeň 2) u 7,5 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 1,8 % pacientů léčených placebem. Byl pozorován počet neutrofilů od 0,5 do 1,0 × 10^9/l (stupeň 3) u 1,7 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 0 % pacientů léčených placebem. Ve studii IgG4-RD byl během 12měsíčního RCP pozorován počet neutrofilů od 1,0 do 1,5 × 10^9/l u 7,5 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 3 % pacientů léčených placebem. Byl pozorován počet neutrofilů od 0,5–1,0 × 10^9/l u 0 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 1,5 % pacientů léčených placebem. Neutropenie byla všeobecně přechodná a nebyla spojena se závažnými infekcemi.

Snížený počet lymfocytů

Ve studii NMOSD bylo po 6,5 měsících léčby pozorováno snížení počtu neutrofilů častěji u pacientů léčených inebilizumabem než placebem: počet lymfocytů od 500-< 800/mm^3 (stupeň 2) byl zjištěn u 21,4 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 12,5 % pacientů léčených placebem. Byl

pozorován počet neutrofilů 200-< 500/mm^3 (stupeň 3) u 2,9 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 1,8 % pacientů léčených placebem. Ve studii IgG4-RD bylo během 12 měsíců léčby v RCP pozorováno snížení počtu neutrofilů častěji u pacientů léčených inebilizumabem než placebem: počet lymfocytů 500–< 800/mm^3 (stupeň 2) byl zjištěn u 26,9 % pacientů léčených inebilizumabem i placebem. Byl pozorován počet neutrofilů od 200–< 500/mm^3 (stupeň 3) u 10,4 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 3,0 % pacientů léčených placebem. Ve studii gMG bylo na konci 6měsíčního RCP pozorováno snížení počtu lymfocytů u 35 % pacientů léčených inebilizumabem oproti 30,8 % pacientů léčených placebem. Počet lymfocytů od 500–< 800/mm^3 (stupeň 2) byl pozorován u 21,4 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání s 12,8 % pacientů léčených placebem. Počet lymfocytů od 200–< 500/mm^3 (stupeň 3) byl pozorován u 10,3 % pacientů léčených inebilizumabem v porovnání se 7,7 % pacientů léčených placebem. Toto zjištění odpovídá mechanismu účinku deplece B-buněk, protože B-buňky představují podmnožinu populace lymfocytů.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka inebilizumabu testovaná u autoimunitních pacientů byla 1 200 mg, podávaných jako dvě intravenózní infuze 600 mg v rozmezí 2 týdnů. Nežádoucí účinky byly podobné těm, které byly pozorovány v pivotní klinické studii inebilizumabu.

V případě předávkování neexistuje žádné specifické antidotum, infuzi je nutno okamžitě přerušit a pacient má být sledován s ohledem na reakce související s infuzí (viz bod 4.4). Pacienta je zapotřebí pozorně sledovat s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a zavést podpůrnou péči podle potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, monoklonální protilátky, ATC kód: L04AG10

Mechanismus účinku

Inebilizumab je monoklonální protilátka, která se specificky váže na CD19, buněčný povrchový antigen přítomný na nezralých a zralých B-lymfocytech, včetně plasmablastů a některých plazmatických buněk. Po navázání povrchu buňky na B-lymfocyty inebilizumab podporuje na protilátkách závislou buněčnou cytolýzu (ADCC) a na protilátkách závislou buněčnou fagocytózu (ADCP). Má se za to, že B-buňky hrají centrální úlohu v patogenezi NMOSD, IgG4-RD a gMG. Předpokládá se, že mechanismus, jímž inebilizumab uplatňuje své terapeutické účinky u těchto onemocnění, spočívá v depleci B-buněk a může zahrnovat supresi vylučování protilátek, prezentaci antigenu, interakci B-buněk a T-buněk a tvorbu zánětlivých mediátorů.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamika inebilizumabu byla hodnocena testem B-buněk CD20+, protože inebilizumab může narušovat test B-buněk CD19+. Léčba inebilizumabem snižuje počet B-buněk CD20+ v krvi do 8 dnů od infuze. V klinické studii 174 pacientů s NMOSD byly počty B-buněk CD20+ sníženy pod dolní hranici normálu do 4 týdnů u 100 % pacientů léčených inebilizumabem a zůstaly pod dolní hranicí normálu u 94 % pacientů po 28 týdnů od zahájení léčby. V klinické studii 68 pacientů s IgG4-RD byly počty B-buněk CD20+ sníženy pod dolní hranici normálu do 2. týdne u 100 % pacientů léčených inebilizumabem a zůstaly pod dolní hranicí normálu u 82 % pacientů ve 26. týdnu a u 79 % pacientů

v 52. týdnu s intervalem léčby 6 měsíců. Ve studii gMG byly počty B-buněk CD20+ sníženy do 4. týdne pod dolní hranici normálu u ≥ 99 % pacientů léčených inebilizumabem v celkové populaci (anti-AChR-Ab+ a anti-MuSK-Ab+). Na konci 6měsíčního randomizovaného kontrolovaného období (RCP) zůstaly počty B-buněk v celkové populaci pod dolní hranicí normálu u ≥ 96 % pacientů. Po 1 roce léčby inebilizumabem mělo počet B-buněk pod dolní hranicí normálu 92 % pacientů s anti-AChR-Ab+ gMG. Doba do obnovy B-buněk po podání inebilizumabu není známa.

Ukázalo se, že stav pozitivních ADA (protilátky proti léku) nemá klinicky významný dopad na FK a FD (B-buňka) parametry a neovlivňuje dlouhodobý bezpečnostní profil. Neexistoval žádný zjevný vliv stavu ADA na výslednou účinnost, ovšem dopad nelze plně hodnotit s ohledem na nízkou incidenci ADA spojených s léčbou inebilizumabem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Onemocnění ze spektra neuromyelitis optica (NMOSD)

Účinnost inebilizumabu při léčbě NMOSD byla studována v randomizované (3:1), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii u dospělých s AQP4-IgG séropozitivní nebo séronegativní NMOSD. Studie zahrnovala pacienty, kteří zaznamenali alespoň jednu akutní ataku NMOSD v předchozím roce nebo nejméně 2 ataky v předchozích 2 letech, které vyžadovaly záchrannou terapii (např. steroidy, výměnu plazmy, intravenózní imunoglobulin) a měli skóre rozšířené stupnice závažnosti postižení (EDSS) ≤ 7,5 (pacienti se skóre 8,0 byli způsobilí, pokud byl pacient přiměřeně způsobilý k účasti). Pacienti byli vyloučeni v případě, pokud byli již dříve léčeni imunosupresivními terapiemi v intervalu předepsaném pro každou takovou terapii. Základní imunosupresivní terapie pro prevenci atak NMOSD nebyly povoleny. Na počátku léčby inebilizumabem byla v pivotní studii podávána 2týdenní kúra perorálních kortikosteroidů (plus 1týdenní postupné snižování dávky).

Pacienti byli léčeni intravenózními infuzemi inebilizumabu 300 mg 1. den a 15. den, nebo odpovídajícím placebem, dále následovalo období až 197 dnů nebo posouzená ataka, nazvané období kontrolované randomizace (RCP). Všechny potenciální ataky byly hodnoceny zaslepeným, nezávislým hodnotícím výborem (AC), který stanovil, zda ataka splnila kritéria definovaná protokolem. Kritéria ataky rozeznávala ataky ve všech oblastech zasažených NMOSD (optická neuritida, myelitida, mozek a mozkový kmen) a zahrnovala kritéria založená výlučně na významných klinických projevech, například kritéria, která rozšiřovala skromnější klinické nálezy o použití MRI (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Přehled kritérií definovaných protokolem pro ataku NMOSD

Oblast	Reprezentativní příznaky	Pouze klinické nálezy	Klinické PLUS radiologické nálezy
Optický nerv	Rozmazané vidění Ztráta zraku Bolest oka	8 kritérií založených na změnách ostrosti vidění nebo relativní aferentní pupilární defekt (RAPD)	3 kritéria založená na změnách ostrosti vidění nebo RAPD plus přítomnost odpovídajících nálezů MRI na optickém nervu
Mícha	Hluboká nebo kořenová bolest Parestezie končetiny Slabost Dysfunkce svěrače Lhermittova známka (neizolovaná)	2 kritéria založená na změnách pyramidálního skóre, skóre močového měchýře / střev nebo skóre smyslových funkcí	2 kritéria založená na změnách pyramidálního skóre, skóre močového měchýře / střev nebo skóre smyslových funkcí PLUS odpovídající nálezy MRI míchy

Oblast	Reprezentativní příznaky	Pouze klinické nálezy	Klinické PLUS radiologické nálezy
Mozkový kmen	Nauzea Nezvládnutelné zvracení Nezvládnutelné škytání Jiné neurologické známky (např. dvojité vidění, dysartrie, dysfagie, vertigo, okulomotorická obrna, slabost, nystagmus, jiná abnormalita kraniálních nervů)	Žádný	2 kritéria založená na příznacích nebo změnách funkčního skóre mozkového kmene / mozku PLUS odpovídající nálezy MRI mozkového kmene
Mozek	Encefalopatie Dysfunkce hypotalamu	Žádný	1 kritérium založené na změnách mozkového/smyslového/pyramidálního funkčního skóre PLUS odpovídající nálezy MRI mozku

Pacienti, kteří zažili ataku stanovenou AC v RCP nebo kteří dokončili návštěvu 197. den bez ataky, vystoupili z RCP a měli možnost zařazení do OLP a zahájit nebo pokračovat v léčbě inebilizumabem.

Celkem bylo zařazeno 230 pacientů: bylo zařazeno 213 pacientů, kteří byli AQP4-IgG séropozitivní, a 17 pacientů, kteří byli séronegativní; 174 pacientů bylo léčeno inebilizumabem a 56 pacientů bylo léčeno placebem v RCP studie. Z 213 AQP4-IgG séropozitivních pacientů bylo 161 léčeno inebilizumabem a 52 pacientů bylo léčeno placebem v RCP studie. Výchoz stav a výsledky účinnosti jsou uvedeny pro AQP4-IgG séropozitivní pacienty.

Demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly ve výchozím stavu v rámci 2 léčebných skupin vyvážené (viz tabulka 4).

Tabulka 4. Demografické údaje a výchozí charakteristiky AQP4-IgG séropozitivních NMOSD pacientů

Charakteristika	Placebo n = 52	Inebilizumab n = 161	Celkem n = 213
Věk (roky): průměr (směrodatná odchylka [SD])	42,4 (14,3)	43,2 (11,6)	43,0 (12,3)
Věk ≥ 65 let, n (%)	4 (7,7)	6 (3,7)	10 (4,7)
Pohlaví: Muži, n (%)	3 (5,8)	10 (6,2)	13 (6,1)
Pohlaví: Ženy, n (%)	49 (94,2)	151 (93,8)	200 (93,9)
EDSS škála (EDSS): průměr (SD)	4,35 (1,63)	3,81 (1,77)	3,94 (1,75)
Doba trvání nemoci (roky): průměr (SD)	2,92 (3,54)	2,49 (3,39)	2,59 (3,42)
Počet předchozích relapsů: ≥ 2, n (%)	39 (75,0)	137 (85,1)	176 (82,6)
Roční míra výskytu relapsů: průměr (SD)	1,456 (1,360)	1,682 (1,490)	1,627 (1,459)

U atak NMOSD byla zahájena záchranná terapie podle potřeby. Všichni pacienti byli premedikováni před podáním hodnoceného přípravku, aby se snížilo riziko účinků souvisejících s infuzí.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl čas (dny) od 1. dne do nástupu ataky NMOSD stanovené AC 197. den nebo dříve. Další měření klíčových sekundárních cílových parametrů

zahrnovala zhoršení EDSS od výchozího stavu na poslední návštěvě během RCP, změnu skóre nízkokontrastní binokulární ostrosti vidění měřené pomocí Landoltových kruhů v podobě písmene C na poslední návštěvě RCP, kumulativní celkové aktivní léze podle MRI (nové léze zvýrazněné gadoliniem nebo nové/zvětšené T2 léze) během RCP a počet hospitalizací souvisejících s NMOSD. Za zhoršení skóre EDSS u pacienta se považoval případ, kdy bylo splněno jedno z následujících kritérií: (1) zhoršení o 2 nebo více bodů skóre EDSS u pacientů s výchozím skóre 0; (2) zhoršení o 1 nebo více bodů skóre EDSS u pacientů s výchozím skóre 1 až 5; (3) zhoršení o 0,5 bodu nebo více skóre EDSS u pacientů s výchozím skóre 5,5 nebo vyšším. Přestože během OLP nebyl k dispozici žádný komparátor, byla stanovena roční míra výskytu atak v rámci randomizované a otevřené léčby.

Výsledky u AQP4-IgG séropozitivních pacientů jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 1. V této studii léčba inebilizumabem statisticky významně snížila riziko ataky NMOSD stanovené AC v porovnání s léčbou placebem (poměr rizik: 0,227, $p < 0,0001$; 77,3% snížení rizika ataky NMOSD stanovené AC) u AQP4-IgG séropozitivních pacientů. U AQP4-IgG séronegativních pacientů nebyl pozorován žádný přínos léčby.

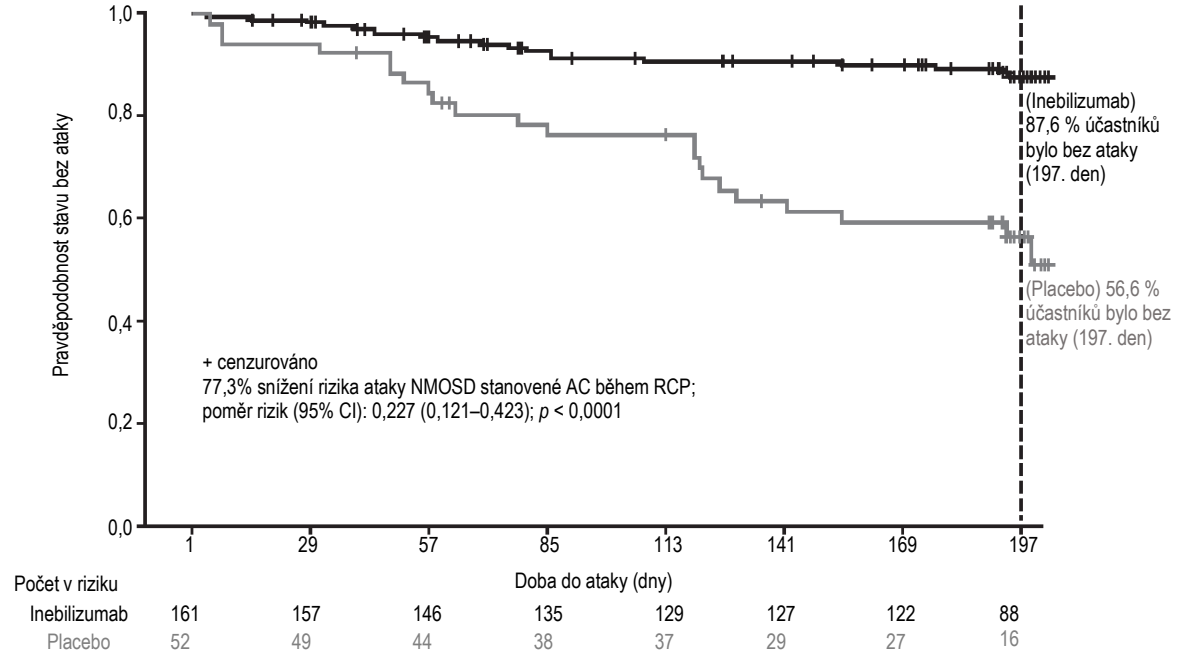
Ve skupině s inebilizumabem bylo zhoršení EDDS významně menší než ve skupině s placebem (14,9 % oproti 34,6 % subjektů). Mezi studijními rameny nebyly rozdíly ve skóre nízkokontrastní binokulární zrakové ostrosti. Průměrný kumulativní počet celkových aktivních MRI lézí (1,7 oproti 2,3) a průměrný kumulativní počet hospitalizací souvisejících s NMOSD (1,0 oproti 1,4) se snížil ve studijní skupině inebilizumabu.

Tabulka 5. Výsledky účinnosti v pivotní klinické studii AQP4-IgG séropozitivních NMOSD

	Léčebná skupina	
	Placebo n = 52	**Inebilizumab n = 161**
Doba do ataky určená hodnotícím výborem (primární cílový parametr účinnosti)		
Počet (%) pacientů s atakou	22 (42,3)	18 (11,2)
Poměr rizik (95% CI)[a]	0,227 (0,1214; 0,4232)	
p-hodnota[a]	< 0,0001	

[a] Coxova regresní metoda s placebem jakožto referenční skupinou.

Obrázek 1: Kaplanův-Meierův graf doby do první ataky NMOSD stanovené AC během RCP u AQP4-IgG séropozitivních pacientů



AC = hodnotící výbor; AQP4-IgG = imunoglobulin G proti akvaporinu 4; CI = interval spolehlivosti; NMOSD = onemocnění ze spektra neuromyelitis optica; RCP = randomizované kontrolní období.

Během RCP a OLP byla analyzována roční míra výskytu atak NMOSD stanovených AC jako sekundární cílový parametr a u AQP4-IgG séropozitivních pacientů léčených inebilizumabem byl výsledek 0,09.

Imunoglobulin G4 asociovaná nemoc (IgG4-RD).

Účinnost inebilizumabu při léčbě IgG4-RD byla studována v jedné randomizované (1 : 1), dvojitě zaslepené, multicentrické, 52týdenní, placebem kontrolované klinické studii, do které bylo zařazeno 135 dospělých pacientů s aktivní IgG4-RD. Pacienti měli aktivní onemocnění definované klinickými, zobrazovacími, laboratorními nebo bioptickými znaky a podle názoru lékaře vyžadovali léčbu. Způsobilí pacienti měli při screeningu nově diagnostikovanou nebo recidivující IgG4-RD, která vyžadovala léčbu glukokortikoidy (GC), měli potvrzenou anamnézu postižení orgánů kdykoli v průběhu nemoci a splňovali klasifikační kritéria ACR/EULAR z roku 2019.
Všechna potenciální vzplanutí během studie byla hodnocena zkoušejícím a následně přezkoumána zaslepenou, nezávislou rozhodčí komisí, která stanovila, zda vzplanutí splňuje jedno nebo více protokolem definovaných diagnostických kritérií pro vzplanutí specifických pro daný orgán. Vzplanutí onemocnění bylo definováno jako přítomnost nových / zhoršujících se známek nebo příznaků, které byly zkoušejícím pozitivně posouzeny a vyžadovaly léčbu. Byla vyžadována absence alternativních diagnóz.

Pacienti dostávali 300 mg inebilizumabu nebo placebo intravenózně ve dnech 1, 15 a 183 RCP. Pacienti byli v době randomizace na jednotné dávce glukokortikoidů (GC) (ekvivalentní 20 mg prednisonu denně) a poté bylo zahájeno předem stanovené snižování dávky o 5 mg každé 2 týdny až do vysazení na konci 8 týdnů. Použití GC během studie bylo povoleno pro léčbu vzplanutí IgG4-RD a pro další účely, včetně premedikace pro hodnocenou léčbu, perorální léčbu GC po dobu až 2 týdnů nebo v dávce až 2,5 mg denně prednisonu nebo ekvivalentu pro léčbu adrenální nedostatečnosti. Současné užívání biologických a nebiologických imunosupresivních látek bylo během studie zakázáno. Pacienti, kteří dokončili RCP, měli možnost být zařazeni do OLP a zahájit léčbu inebilizumabem nebo v ní pokračovat.

Screening pro posouzení způsobilosti byl proveden u 227 pacientů. Ze 135 zařazených pacientů s IgG4-RD bylo 68 pacientů randomizováno k podávání inebilizumabu a 67 bylo randomizováno k podávání placeba. Demografické údaje a charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu u pacientů s IgG4-RD byly během RCP mezi léčebnými skupinami vyvážené (viz tabulka 6). Přestože během OLP nebyl k dispozici žádný komparátor, byla určena léčená vzplanutí stanovená AC během otevřeného období léčby.

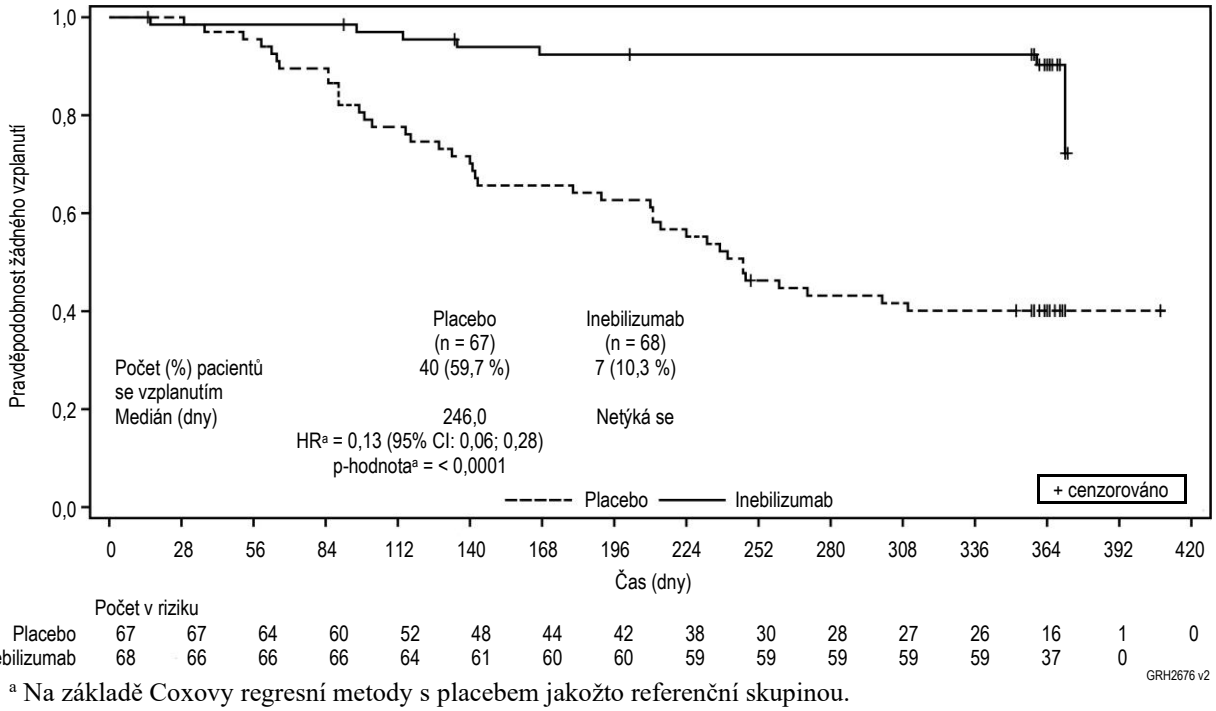
Tabulka 6. Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů s IgG4-RD

Charakteristika	**Placebo n = 67**	**Inebilizumab n = 68**	**Celkem n = 135**
Věk (roky): průměr (směrodatná odchylka [SD])	58,2 (12,2)	58,2 (11,5)	58,2 (11,8)
Věk ≥ 65 let, n (%)	21 (31,3 %)	21 (30,9 %)	42 (31,1 %)
Pohlaví: Muži, n (%)	49 (73,1 %)	39 (57,4 %)	88 (65,2 %)
Doba trvání nemoci (roky): průměr (SD)	2,54 (3,06)	2,64 (3,73)	2,59 (3,40)
Projev Ig-G4 Nově diagnostikovaní	31 (46,3 %)	31 (45,6 %)	62 (45,9 %)
Skóre klasifikačních kritérií ACR/EULAR Průměr (SD)	38,3 (11,7)	40,1 (12,1)	39,2 (11,9)
Předchozí léčba IgG4-RD jiná než glukokortikoidy Ano	20 (29,9 %)	17 (25,0 %)	37 (27,4 %)
Výchozí skóre indexu respondérů s IgG4-RD Průměr (SD)	6,0 (4,0)	5,4 (4,0)	5,7 (4,0)

Výsledky u pacientů s IgG4-RD jsou uvedeny na obrázku 2 a v tabulce 7.

Studie dosáhla primárního cílového parametru účinnosti, času do prvního léčeného vzplanutí IgG4-RD stanoveného AC, který byl delší ve skupině s inebilizumabem ve srovnání se skupinou s placebem (poměr rizik: 0,13; p < 0,0001; viz obrázek 2). Rovněž byly dosaženy klíčové sekundární cílové parametry se statistickou významností (viz tabulka 7).

Obrázek 2. Primární cílový parametr – Kaplanova-Meierova křivka času do prvního léčeného vzplanutí IgG4-RD stanoveného AC během období kontrolované randomizace



[a] Na základě Coxovy regresní metody s placebem jakožto referenční skupinou.

Pacienti, kteří nedokončili RCP a kteří během RCP neměli léčené vzplanutí stanovené AC, byli cenzorováni v době ukončení.

Tabulka 7. Klíčové sekundární výsledky účinnosti u pacientů s IgG4-RD

	Léčebná skupina	
	Inebilizumab n = 68	**Placebo n = 67**
Anualizovaná míra vzplanutí u léčených vzplanutí IgG4-RD stanovených AC.	0,10	0,71
Poměr četností (95% CI)[a]	0,14 (0,06; 0,31)	
p-hodnota[a]	< 0,0001	
Podíl subjektů, které dosáhly kompletní remise bez léčby a bez vzplanutí v 52. týdnu[b]	39 (57,4 %)	15 (22,4 %)
Poměr šancí (95% CI)[c]	4,68 (2,21; 9,91)	
p-hodnota[c]	< 0,0001	
Podíl subjektů, které dosáhly kompletní remise bez kortikosteroidů a bez vzplanutí v 52. týdnu[d]	40 (58,8 %)	15 (22,4 %)
Poměr šancí (95% CI)[c]	4,96 (2,34; 10,52)	
p-hodnota[c]	< 0,0001	

[a] Odhadováno z negativní binomické regrese s placebem jakožto referenční skupinou.
[b] Definováno jako absence zjevné aktivity nemoci (IgG4-RD RI = 0 nebo rozhodnutí zkoušejícího) v 52. týdnu, žádné vzplanutí stanovené AC během RCP a žádná léčba vzplanutí nebo kontrola onemocnění kromě požadovaného 8týdenního snižování dávky GC.
[c] Na základě logistického regresního modelu, s placebem jakožto referenční skupinou.
[d] Definováno jako absence zjevné aktivity nemoci (IgG4-RD RI = 0 nebo rozhodnutí zkoušejícího) v 52. týdnu, žádné vzplanutí stanovené AC během RCP a žádná léčba kortikosteroidy nebo kontrola onemocnění kromě požadovaného 8týdenního snižování dávky GC.

Průměrné (SD) celkové použití GC ke kontrole onemocnění IgG4-RD na pacienta bylo nižší ve skupině s inebilizumabem ve srovnání se skupinou s placebem, s průměrem (SD) 118,25 (438,97) mg ekvivalentu prednisonu oproti 1 384,53 (1 723,26) mg ekvivalentu prednisonu během RCP. Průměrné (SD) denní použití GC během RCP na pacienta užívajícího GC bylo 3,34 (2,09) mg ekvivalentu prednisonu ve skupině s inebilizumabem oproti 5,97 (4,20) mg ekvivalentu prednisonu ve skupině s placebem. Průměrné (SD) celkové použití GC během RCP na pacienta používajícího GC bylo 1 148,71 (877,92) mg ekvivalentu prednisonu ve skupině s inebilizumabem oproti 2 208,65 (1 707,56) mg ekvivalentu prednisonu ve skupině s placebem.

Dostupné údaje z OLP, ve kterém pacienti pokračovali v léčbě inebilizumabem, podporují trvalý léčebný účinek inebilizumabu.

Generalizovaná myasthenia gravis (gMG)

Účinnost inebilizumabu v léčbě gMG byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované klinické studii. U populace anti-AChR-Ab+, která dostávala dávku 300 mg inebilizumabu nebo placebo intravenózně ve dnech 1, 15 a 183, bylo RCP 52 týdnů. U populace anti-MuSK-Ab+, která dostávala dávku 300 mg inebilizumabu nebo placebo intravenózně ve dnech 1 a 15, bylo RCP 26 týdnů. Primární analýza byla v obou populacích provedena po 26. týdnu.

Pacienti splňovali následující kritéria způsobilosti:
- Přítomnost autoprotilátek proti AChR nebo MuSK
- Třída II až IV podle klinické klasifikace *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

- Skóre dle *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL) mezi 6 až 10, přičemž > 50 % tohoto skóre je přičítáno neokulárním položkám, nebo skóre MG-ADL ≥ 11
- Kvantitativní skóre myasthenia gravis (QMG) ≥ 11
- Před randomizací stabilní dávka kortikosteroidu nebo specifická nesteroidní imunosupresivní léčba (NSIST) či jejich kombinace.

Stabilní dávka kortikosteroidu (prednison > 5 mg/den nebo ekvivalent) byla od 4. týdne do 24. týdne snižována na 5 mg/den (prednisonu nebo ekvivalentu). Záchranná léčba zahrnovala i.v. podání Ig a plazmaferézu.

Inebilizumab byl podáván podle doporučeného dávkovacího režimu (viz bod 4.2).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1; z celkového počtu 238 zařazených pacientů s gMG bylo 95 pacientů s anti-AChR-Ab+ a 24 pacientů s anti-MuSK-Ab+ randomizováno k podávání inebilizumabu, a 95 pacientů s anti-AChR-Ab+ a 24 pacientů s anti-MuSK-Ab+ bylo randomizováno k podávání placeba.

Výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění pacientů s gMG byly během RCP mezi léčebnými skupinami vyvážené (viz tabulka 8).

Tabulka 8. Demografické údaje a výchozí charakteristiky pacientů s gMG pro celkovou populaci

Charakteristika	**Placebo n = 117**	**Inebilizumab n = 119**	**Celkem n = 236**
Věk (roky): průměr (směrodatná odchylka [SD])	47,9 (15,0)	47,1 (15,7)	47,5 (15,3)
Věk ≥ 65 let, n (%)	16 (13,7)	22 (18,5)	38 (16,1)
Pohlaví: Muži, n (%)	52 (44,4)	40 (33,6)	92 (39,0)
Pohlaví: Ženy, n (%)	65 (55,6)	79 (66,4)	144 (61,0)
Rasa, (%)			
Asijci	46,2	38,7	42,4
Černoši nebo Afroameričané	2,6	1,7	2,1
Běloši	47,9	58	53
Doba trvání nemoci (roky): průměr (SD)	6,73 (7,28)	5,94 (6,96)	6,34 (7,12)
Výchozí skóre MG-ADL: průměr (SD)			
Celková populace	9,1 (2,8)	9,0 (2,8)	9,1 (2,8)
Populace AChR+	9,3 (2,8)	9,1 (2,7)	9,2 (2,7)
Populace MuSK+	8,3 (2,5)	8,8 (3,1)	8,5 (2,8)
Výchozí skóre QMG: průměr (SD)			
Celková populace	17,3 (4,2)	16,7 (4,2)	17,0 (4,2)
Populace AChR+	17,4 (4,3)	16,9 (4,1)	17,1 (4,2)
Populace MuSK+	17,2 (3,9)	16,1 (4,8)	16,7 (4,3)
Výchozí počet pacientů na stabilní imunosupresivní léčbě: n (%)			
Pouze kortikosteroid	68 (58,1)	82 (68,9)	150 (63,6)
Pouze NSIST	9 (7,7)	8 (6,7)	17 (7,2)
Kortikosteroid plus 1 NSIST	39 (33,3)	29 (24,4)	68 (28,8)
Inhibitor acetylcholinesterázy: n (%)	93 (79,5)	94 (79,0)	187 (79,2)

Výsledky primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 9 a na obrázcích 3 až 5.

Účinnost inebilizumabu byla měřena pomocí škály MG-ADL, která posuzuje dopad gMG na základě 8položkového dotazníku zaměřeného na relevantní příznaky pacienta s MG a funkční výkonnost při každodenních činnostech. Každá položka se hodnotí na 4bodové škále, kde skóre 0 představuje normální funkci a skóre 3 představuje nejtěžší dopad onemocnění. Celkové skóre MG-ADL se pohybuje od 0 do 24, přičemž vyšší skóre ukazuje na větší postižení.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna skóre MG-ADL ve 26. týdnu v celkové populaci oproti výchozí hodnotě. Byl pozorován statisticky významný rozdíl ve prospěch inebilizumabu v průměrné změně oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre MG-ADL (-4,3 u inebilizumabu vs. -3,0 u placeba, rozdíl -1,3; 95% CI: -2,2; -0,4; p-hodnota: < 0,0067). Poměr pacientů, kteří dostali záchrannou terapii do 26. týdne, byl nižší ve skupině s inebilizumabem v porovnání s placebem (8,4 % u inebilizumabu vs. 23,9 % u placeba).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna skóre QMG ve 26. týdnu v celkové populaci oproti výchozí hodnotě. Skóre QMG je 13položkový kategorický systém hodnocení, který kvantitativně měří postižení onemocněním, a to především hodnocením svalové slabosti. Každá položka se hodnotí na 4bodové škále, kde skóre 0 představuje žádné postižení a skóre 3 představuje těžké postižení. Celkové možné skóre se pohybuje od 0 do 39, přičemž vyšší skóre ukazuje na těžší postižení. Byl pozorován statisticky významný rozdíl ve prospěch inebilizumabu v průměrné změně oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre QMG (-4,9 u inebilizumabu vs. -2,9 u placeba, rozdíl -2,0; 95% CI: -3,3; -0,7).

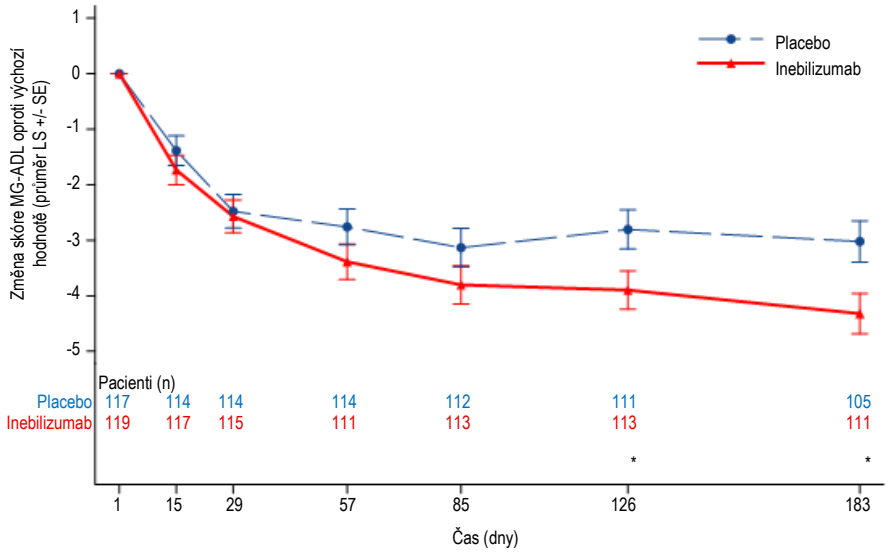
Tabulka 9. Změna oproti výchozí hodnotě ve skóre MG-ADL a QMG ve 26. týdnu u dospělých pacientů s gMG, kteří jsou anti-AChR-Ab+ nebo anti-MuSK-Ab+

	Celková populace	
	Inebilizumab n = 119	**Placebo n = 117**
Skóre MG-ADL		
Průměr LS	-4,3	-3,0
Rozdíl	-1,3	
95% CI	(-2,2; -0,4)	
p-hodnota	0,0067	
Skóre QMG		
Průměr LS	-4,9	-2,9
Rozdíl	-2,0	
95% CI	(-3,3; -0,7)	
p-hodnota	0,0028	

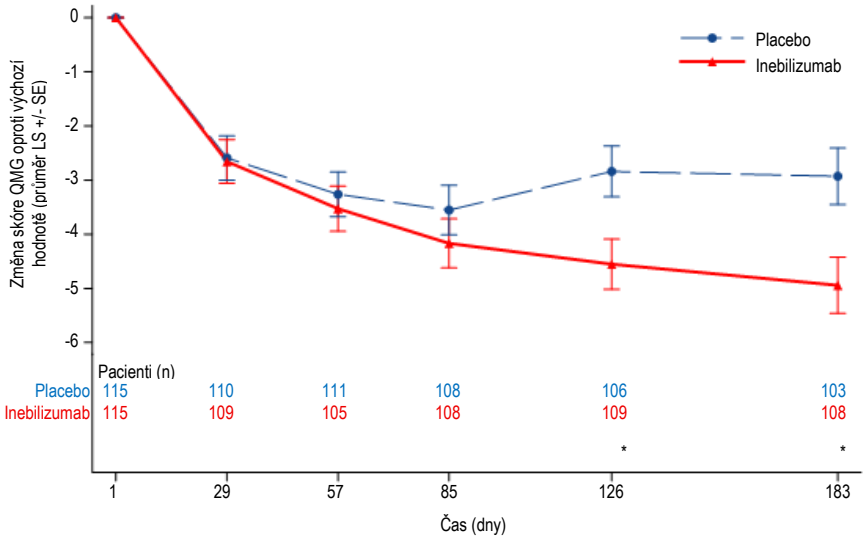
CI = interval spolehlivosti; LS = nejmenší čtverce

Podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení skóre MG-ADL o ≥ 3 body ve 26. týdnu bez použití záchranné léčby mezi 28. dnem a 26. týdnem, činil ve skupině s inebilizumabem 68,7 % a ve skupině s placebem 48,2 %.

Obrázek 3. Průměrná změna skóre MG-ADL oproti výchozí hodnotě do 26. týdne pro celkovou populaci

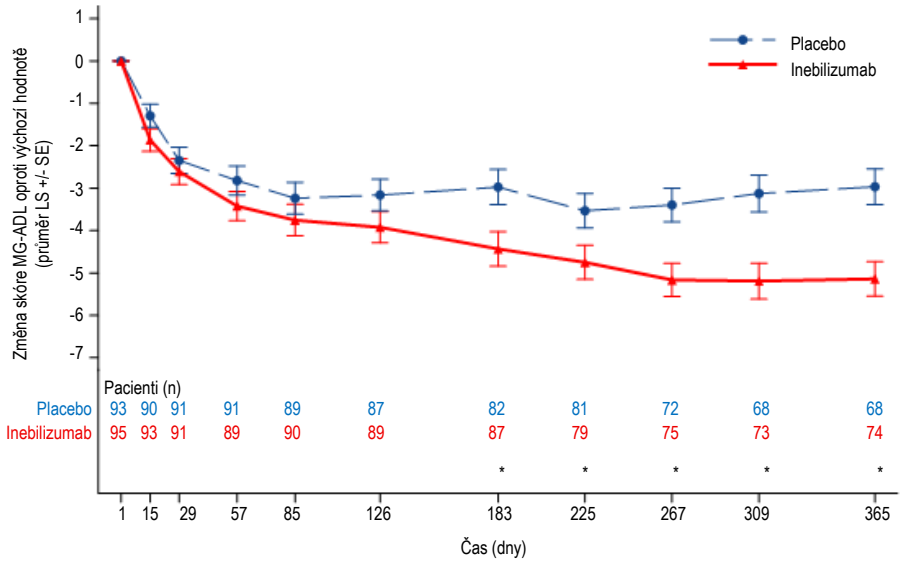


Obrázek 4. Průměrná změna skóre QMG oproti výchozí hodnotě do 26. týdne pro celkovou populaci



Pacienti s gMG a anti-AChR-Ab+ pokračovali v RCP do 52. týdne. Výsledky u těchto pacientů ukazují, že rozdíl v léčbě ve prospěch inebilizumabu se v porovnání s placebem v průběhu času zvýšil. V 52. týdnu v populaci anti-AChR-Ab+ byla změna skóre MG-ADL oproti výchozí hodnotě -5,1 pro inebilizumab vs. -3,0 pro placebo.

Obrázek 5. Průměrná změna skóre MG-ADL oproti výchozí hodnotě do 52. týdne u pacientů anti-AChR-Ab+



V době primární analýzy celkem 94 pacientů (79,0 %) ve skupině s inebilizumabem a 84 pacientů (70,6 %) ve skupině s placebem dostalo během OLP alespoň jednu dávku inebilizumabu. U pacientů, kteří nejprve dostávali inebilizumab během RCP, bylo do 78. týdne OLP pozorováno pokračující zlepšení skóre MG-ADL v subpopulaci anti-AChR-Ab+ a skóre QMG v subpopulaci anti-MuSK-Ab+. U pacientů, kteří nejprve dostávali placebo a zahájili léčbu inebilizumabem během OLP, pokračovalo do 78. týdne OLP zlepšení skóre MG-ADL v subpopulaci anti-AChR-Ab+ a skóre QMG v subpopulaci anti-MuSK-Ab+.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s inebilizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u NMOSD, IgG4-RD a gMG (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Inebilizumab je podáván jako intravenózní infuze. Ve studii NMOSD byla průměrná maximální koncentrace 108 µg/ml (300 mg, druhá dávka 15. den) a kumulativní plocha pod křivkou (AUC) během 26týdenního období léčby, ve kterém pacienti s NMOSD dostali dvě intravenózní podání s odstupem 2 týdnů, byla 2 980 µg×d/ml. Ve studii IgG4-RD byla průměrná maximální koncentrace 127 µg/ml (300 mg, druhá dávka 15. den) a kumulativní AUC během 52týdenního období léčby, ve kterém pacienti s IgG4-RD dostali dvě intravenózní podání s odstupem 2 týdnů, následovaná třetí dávkou ve 26. týdnu, byla 4 290 µg×d/ml.

Ve studii gMG byla průměrná maximální koncentrace (300 mg, druhá dávka 15. den) 126 µg/ml pro subpopulaci anti-AChR-Ab+ (n = 90) a 159 µg/ml pro subpopulaci anti-MuSK-Ab+ (n = 20). Kumulativní AUC za 26týdenní léčebné období, během něhož pacienti s anti-AChR-Ab+ (n = 82) dostali dvě intravenózní infuze s odstupem 2 týdnů, byla 3 120 µg×d/ml. Kumulativní AUC za 26týdenní léčebné období, během něhož pacienti s anti-MuSK-Ab+ (n = 17) dostali dvě intravenózní infuze s odstupem 2 týdnů, byla 3 740 µg×d/ml. Navíc kumulativní AUC za 52týdenní léčebné období, během něhož pacienti s anti-AChR-Ab+ (n = 84) dostali dvě intravenózní infuze s odstupem 2 týdnů, po kterých následovala třetí dávka ve 26. týdnu, byla 4 240 µg×d/ml.

Distribuce

Na základě farmakokinetické analýzy populace byl odhadovaný typický centrální a periferní distribuční objem inebilizumabu 2,95 l, resp. 2,57 l.

Biotransformace

Inebilizumab je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která je degradována proteolytickými enzymy široce distribuovanými v těle.

Eliminace

U dospělých pacientů s NMOSD, IgG4-RD a gMG byl terminální poločas eliminace přibližně 18 dnů. Z populační farmakokinetické analýzy byla odhadnuta systémová clearance inebilizumabu eliminační cestou prvního řádu 0,19 l/den. Při nízkých úrovních farmakokinetické expozice bylo pravděpodobné, že inebilizumab podléhá clearance mediované receptorem (CD19), která klesala s dobou pravděpodobně v důsledku deplece B-buněk na základě léčby inebilizumabem.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Inebilizumab nebyl studován u dospívajících nebo dětí.

Osoby pokročilejšího věku

Na základě populační farmakokinetické analýzy věk neovlivňoval clearance inebilizumabu.

Pohlaví, rasa

Populační farmakokinetická analýza indikovala, že neexistuje významný účinek pohlaví a rasy na clearance inebilizumabu.

Porucha funkce ledvin

Nebyly prováděny žádné konvenční klinické studie pro hodnocení účinku poruchy funkce ledvin na inebilizumab. Díky velké molekulové hmotnosti a hydrodynamické velikosti IgG monoklonální protilátky se neočekává, že bude inebilizumab filtrován přes glomeruly. Z populační farmakokinetické analýzy vyplynulo, že clearance inebilizumabu u pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin byla srovnatelná s pacienty s normální odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace.

Porucha funkce jater

Nebyly prováděny žádné konvenční klinické studie pro hodnocení účinku poruchy funkce jater na inebilizumab. V klinických studiích nebyly účinku inebilizumabu vystaveny žádné subjekty se závažnou poruchou funkce jater. IgG monoklonální protilátky se primárně neodbourávají jaterní drahou; proto se neočekává, že změna funkce ovlivní clearance inebilizumabu. Na základě populační farmakokinetické analýzy neměly výchozí biomarkery funkce jater (AST, ALP a bilirubin) žádný klinicky důležitý účinek na clearance inebilizumabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Inebilizumab byl hodnocen v kombinované studii fertility a embryo-fetálního vývoje u samičích a samčích huCD19 Tg myší při intravenózních dávkách 3 a 30 mg/kg. Nedošlo k žádnému účinku na embryo-fetální vývoj, avšak v souvislosti s léčbou došlo ke snížení indexu fertility při obou testovaných dávkách. Důležitost tohoto nálezu u lidí není známá. Navíc došlo k poklesu v populacích B-buněk v místě vývoje B-buněk u plodu myší narozených zvířatům léčeným inebilizumabem v porovnání s potomstvem kontrolních zvířat, což naznačuje, že inebilizumab prochází placentou a způsobuje depleci B-buněk.

V kombinované studii fertility a embryo-fetálního vývoje byly odebrány toxikokinetické vzorky pouze zřídka; na základě první maximální koncentrace dávky (C_{max}) byly násobky expozice pro 3 a 30 mg/kg u samičích huCD19 Tg myší 0,4krát, resp. 4krát vyšší pro klinickou terapeutickou dávku 300 mg.

Ve studii prenatálního/postnatálního vývoje u transgenních myší způsobilo podávání inebilizumabu samicím zvířat od 6. dne gestace do 20. dne laktace vznik populací s deplecí B-buněk u potomstva 50. postnatální den. Populace B-buněk u potomstva se obnovily 357. postnatální den. Imunitní odpověď na neoantigen u potomstva zvířat léčených inebilizumabem poklesla relativně vůči potomstvu u kontrolních zvířat, což naznačuje zhoršení normální funkce B-buněk.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Chlorid sodný
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 80 [E433]
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

5 roky

Doba použitelnosti po naředění

Připravený infuzní roztok je zapotřebí podat okamžitě. Pokud nebude podán okamžitě, uchovávejte jej před zahájením infuze až 24 hodin v chladničce při 2 °C až 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentrátu v injekční lahvičce ze skla typu 1 s elastomerní zátkou a mlhavě šedivým hliníkovým odtrhávacím pertlem.

Velikost balení 3 injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro uchovávání

Příprava infuzního roztoku

Před zahájením intravenózní infuze je nutné uchovávat připravený infuzní roztok při pokojové teplotě od 20 °C do 25 °C.

Koncentrát je nutné vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změny zabarvení. Pokud bude roztok zakalený, bude mít změněnou barvu nebo bude obsahovat diskrétní cizorodé částice, injekční lahvičku je nutné zlikvidovat.

- Injekční lahvičkou netřepejte.
- Injekční lahvičku je nutno uchovávat ve svislé poloze.
- Použijte intravenózní vak s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). K naředění inebilizumabu nepoužívejte jiná ředidla, protože jejich použití nebylo testováno.
- Použijte pouze jehlu o velikosti 21 G nebo menší (např. 22 nebo 23 G) a propíchněte zátku injekční lahvičky. Nepoužívejte hroty injekční lahvičky nebo přenosná zařízení s uzavřeným systémem, protože mohou poškodit zátku a narušit celistvost injekční lahvičky.
- Z každé ze 3 injekčních lahviček obsažených v krabičce odeberte 10 ml přípravku Uplizna a převeďte celkem 30 ml do 250ml intravenózního vaku. Promíchejte naředěný roztok jemným obrácením dnem vzhůru. Roztok neprotřepávejte.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1602/001

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

květen 2026

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