

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Omvo[®] 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Omvo[®] 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Omvo 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg mirikizumabu v 1 ml roztoku.

Omvo 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 100 mg mirikizumabu v 1 ml roztoku.

Mirikizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná v bunkách ovárií čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Roztok je číry a bezfarebný až slabožltý roztok s pH približne 5,5 a osmolaritou približne 300 mOsmol/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Omvo je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, u ktorých došlo k strate odpovede alebo ktorí netolerovali buď konvenčnú liečbu, alebo biologickú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na používanie pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou ulceróznej kolitídy.

Omvo 100 mg injekčný roztok sa má použiť len na subkutánnu udržiavaciu dávku.

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim mirikizumabu má 2 časti.

Indukčná dávka

Indukčná dávka je 300 mg podaných intravenóznou infúziou trvajúcou najmenej 30 minút v 0., 4. a 8. týždni (pozri časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre Omvo 300 mg koncentrát na infúzny roztok).

Udržiavacia dávka

Udržiavacia dávka je 200 mg (t.j. dve naplnené injekčné striekačky alebo dve naplnené perá) podávaných subkutánnou injekciou každé 4 týždne po ukončení indukčného podávania.

Pacienti sa majú vyšetriť po 12-týždňovom indukčnom podávaní a ak sa u nich dosiahla dostatočná odpoveď na liečbu, majú prejsť na udržiavaciu dávku. U pacientov, u ktorých sa do 12. týždňa indukčného podávania nedosiahol dostatočný terapeutický prínos, možno pokračovať v podávaní mirikizumabu 300 mg intravenóznou infúziou v 12., 16. a 20. týždni (predĺžená indukčná liečba). Ak sa terapeutický prínos dosiahne pri predĺženej intravenózne liečbe, môže sa u pacientov začať s podávaním subkutánnej udržiavacej dávky mirikizumabu (200 mg) každé 4 týždne, počínajúc 24. týždňom. Podávanie mirikizumabu sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa pri predĺženej indukčnej liečbe do 24. týždňa nepreukázal terapeutický prínos.

Pacienti, u ktorých došlo k strate odpovede počas udržiavacej liečby, môžu dostať 300 mg mirikizumabu intravenóznou infúziou každé 4 týždne až do celkovo 3 dávok (reindukčná liečba). Ak sa touto dodatočnou intravenóznou liečbou dosiahne klinický prínos, pacienti sa môžu vrátiť k subkutánnemu podávaniu mirikizumabu každé 4 týždne. Účinnosť a bezpečnosť opakovanej reindukčnej liečby sa nestanovili.

V prípade vynechania dávky poučte pacientov, aby si injekciu podali čo najskôr. Potom pokračujte v dávkovaní každé 4 týždne.

Starší pacienti

Nevyžaduje sa úprava dávky (pozri časť 5.2). Informácie u osôb vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Omvoch sa neskúmali u týchto populácií pacientov. Všeobecne sa nepredpokladá, že tieto stavy majú významný vplyv na farmakokinetiku monoklonálnych protilátok a úprava dávkovania sa nepovažuje za potrebnú (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Omvohu u detí a dospelých vo veku od 2 do menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie Omvohu sa netýka detí vo veku menej ako 2 roky v indikácii ulceróznej kolitídy.

Spôsob podávania

Len na podanie subkutánnou injekciou.

Miestami na podanie injekcie sú brucho, stehno a zadná strana ramena. Po zaškolení do techniky podania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať injekcie mirikizumabu sám.

Pacientov je potrebné poučiť, aby si injekcie podávali zakaždým do iného miesta. Ak sa prvá injekcia podala napr. do brucha, druhá injekcia - na dosiahnutie celej dávky - môže byť podaná do iného miesta na bruchu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (*aktívna tuberkulóza*).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie z precitlivosti

V klinických štúdiách sa zaznamenali reakcie z precitlivosti. Väčšinou boli mierne až stredne závažné, závažné reakcie boli menej časté (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne závažná reakcia z precitlivosti, vrátane anafylaxie, liečba mirikizumabom sa musí okamžite prerušiť a má sa začať patričná liečba.

Infekcie

Mirikizumab môže zvýšiť riziko závažnej infekcie (pozri časť 4.8). Liečba mirikizumabom sa nemá začať u pacientov s klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia nevymizne alebo nie je primerane liečená (pozri časť 4.3). Riziká a prínosy liečby sa majú zvážiť pred začatím používania mirikizumabu u pacientov s chronickou infekciou alebo s rekurentnou infekciou v anamnéze. Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky klinicky významnej akútnej alebo chronickej infekcie. Ak sa vyvinie závažná infekcia, je potrebné zvážiť prerušenie liečby mirikizumabom až do vymiznutia infekcie.

Predliečebné testy na tuberkulózu

Pred začatím liečby majú byť pacienti vyšetrení na tuberkulóznú infekciu (TB). U pacientov dostávajúcich mirikizumab sa majú počas liečby a po nej sledovať prejavy a príznaky aktívnej TB. Liečba antituberkulotikami sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátny priebeh liečby.

Zvýšenia pečeňových enzýmov

V klinických skúšaní sa vyskytli prípady liekom spôsobeného poškodenia pečene (vrátane jedného prípadu, ktorý spĺňa Hy's Law kritériá) u pacientov, ktorí dostávali mirikizumab. Pečeňové enzýmy a bilirubín sa majú vyhodnotiť pred začatím liečby a každý mesiac počas indukčnej liečby (vrátane predĺženého indukčného obdobia, ak existuje). Následne sa majú pečeňové enzýmy a bilirubín kontrolovať (každé 1 - 4 mesiace) podľa štandardných postupov pri starostlivosti o pacienta a podľa toho, ako je to klinicky indikované. Ak sa pozorujú zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) a je podozrenie na poškodenie pečene spôsobené liekom, liečba mirikizumabom sa musí prerušiť až do vylúčenia tejto diagnózy.

Imunizácie

Pred začatím liečby mirikizumabom je potrebné zvážiť vykonanie všetkých vhodných imunizácií podľa platných imunizačných smerníc. U pacientov liečených mirikizumabom sa vyhnite použitiu živých vakcín. Nie sú dostupné údaje o odpovedi na živé alebo neživé vakcíny.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 200 mg dávke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonalí sa žiadne štúdie interakcií.

Súbežné použitie kortikosteroidov alebo perorálnych imunomodulátorov neovplyvnilo bezpečnosť mirikizumabu v štúdiách pri ulceróznej kolitíde.

Analýzy farmakokinetických údajov u populácie ukázali, že na klírens mirikizumabu u pacientov s ulceróznou kolitídou nemalo vplyv súbežné podávanie 5-ASA (kyseliny 5-aminosalicylovej), kortikosteroidov alebo perorálnych imunomodulátorov (azatioprínu, merkaptopurínu, tioguanínu a metotrexátu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertílno m veku

Ženy vo fertílno m veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe.

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití mirikizumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Omvohu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa mirikizumab vylučuje do ľudského mlieka. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas niekoľkých dní po pôrode, čoskoro však dochádza k ich poklesu na nízke koncentrácie; riziko pre dojčené dieťa v tomto krátkom období preto nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Omvohom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok mirikizumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal (pozri časť 5.3).

4.7 O vplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Omvoh nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú infekcie horných dýchacích ciest (7,9 %, najčastejšie nazofaryngitída), bolesť hlavy (3,3 %), vyrážka (1,1 %) a reakcie v mieste podania injekcie (8,7 %, obdobie udržiavacej liečby).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií (Tabuľka 1) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Kategória frekvencie pre každú reakciu je založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	časté	infekcie horných dýchacích ciest ^a
	menej časté	herpes zoster
Poruchy imunitného systému	menej časté	reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	artralgia
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka ^b
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	reakcie v mieste podania injekcie ^c
	menej časté	reakcie v mieste podania infúzie ^d
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté	zvýšenie alanínaminotransferázy
	menej časté	zvýšenie aspartátaminotransferázy

^a Zahŕňa: akútna sinusitída, nazofaryngitída, orofaryngeálny diskomfort, orofaryngeálna bolesť, faryngitída, nádcha, sinusitída, tonzilitída, infekcia horných dýchacích ciest a vírusová infekcia horných dýchacích ciest.

^b Zahŕňa: vyrážka, makulárna vyrážka, makulopapulárna vyrážka, papulárna vyrážka a svrbivá vyrážka.

^c Hlásené v štúdiu udržiavacej liečby mirikizumabom, kde sa mirikizumab podával ako subkutánna injekcia.

^d Hlásené v štúdiu indukčnej liečby mirikizumabom, kde sa mirikizumab podával ako intravenózna infúzia.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou (LUCENT-1, týždne 1-12)

Reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou boli hlásené u 0,4 % pacientov liečených mirikizumabom. Všetky reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou boli hlásené ako nezávažné.

Reakcie v mieste podania injekcie (LUCENT-2, týždne 12-52)

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené u 8,7 % pacientov liečených mirikizumabom. Najčastejšie reakcie boli bolesť v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie a erytém v mieste podania injekcie. Tieto príznaky boli hlásené ako nezávažné, mierne a prechodné.

Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)

V prvých 12 týždňoch (LUCENT-1) bolo zvýšenie ALT hlásené u 0,4 % pacientov liečených mirikizumabom. Zvýšenie AST bolo hlásené u 0,5 % pacientov liečených mirikizumabom. Všetky nežiaduce reakcie boli hlásené ako mierne až stredne ťažké a nezávažné.

Počas všetkých období liečby mirikizumabom v programe klinického vývoja pri ulceróznej kolitíde (vrátane období liečby kontrolovanej placebom a období otvorenej indukčnej a udržiavacej liečby) sa u pacientov, ktorí dostávali mirikizumab, vyskytli zvýšenia ALT na ≥ 3 -násobok hornej hranice normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN) (2,0 %), ≥ 5 -násobok ULN (0,7 %) a ≥ 10 -násobok ULN (0,2 %) a AST na ≥ 3 -násobok ULN (2,1 %), ≥ 5 -násobok ULN (1,1 %) a ≥ 10 -násobok ULN (0,1 %) (pozri časť 4.4). Tieto zvýšenia sa pozorovali so súbežným zvýšením celkového bilirubínu, ako aj bez neho.

Imunogenicita

Počas 12 mesiacov liečby sa až u 23 % pacientov liečených mirikizumabom vytvorili protilátky proti liečivu, z ktorých väčšina mala nízky titer a pozitívny test na neutralizujúcu aktivitu. Vyššie titry protilátok u približne 2 % osôb liečených mirikizumabom sa spájali s nižšími koncentráciami mirikizumabu v sére a zníženou klinickou odpoveďou. Nenašla sa žiadna súvislosť medzi protilátkami proti mirikizumabu a reakciami z precitlivenosti alebo reakciami v mieste podania injekcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Dávky mirikizumabu až do 2 400 mg intravenózne a až do 500 mg subkutánne sa podali v klinických skúšaniach bez toxických príznakov obmedzujúcich dávku. V prípade predávkovania sa majú u pacienta sledovať prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a musí sa ihneď začať príslušná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC24

Mechanizmus účinku

Mirikizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG4 proti interleukínu-23 (anti-IL-23), ktorá sa selektívne viaže na podjednotku p19 ľudského cytokínu IL-23 a inhibuje jeho interakciu s receptorom IL-23.

IL-23, regulačný cytokín, ovplyvňuje diferenciáciu, expanziu a prežívanie podskupín T buniek, (napr. Th17 buniek a Tc17 buniek) a podskupín buniek vrodenej imunity, ktoré predstavujú zdroje efektorových cytokínov, vrátane IL-17A, IL-17F a IL-22, podporujúcich zápalové ochorenie. Ukázalo sa, že selektívne blokovanie IL-23 u ľudí normalizuje tvorbu týchto cytokínov.

Farmakodynamické účinky

Zápalové biomarkery boli hodnotené vo fáze 3 štúdií s ulceróznou kolitídou. Mirikizumab podávaný intravenózne každé 4 týždne počas indukčnej liečby do 12. týždňa významne znížil koncentrácie fekálneho kalprotektínu a C-reaktívneho proteínu oproti východiskovým hodnotám. Pri mirikizumabe podávanom subkutánne každé 4 týždne počas udržiavacej liečby sa tiež počas 40 týždňov zachovali významne znížené koncentrácie fekálneho kalprotektínu a C-reaktívneho proteínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť mirikizumabu sa vyhodnotila u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných multicentrických štúdiách. Zaradení pacienti mali diagnózu ulcerózne kolitídy potvrdenú pred najmenej 3 mesiacmi a mali stredne ťažké až ťažké aktívne ochorenie, definované ako modifikované skóre Mayo 4 až 9, vrátane endoskopického podskóre Mayo ≥ 2 . U pacientov muselo dôjsť k zlyhaniu liečby (definovanému ako strata odpovede, nedostatočná odpoveď alebo intolerancia) kortikosteroidmi alebo imunomodulátormi (6-merkaptopurín, azatioprín), alebo aspoň jedným biologickým liekom (antagonista TNF α a/alebo vedolizumab), alebo tofacitinibom.

LUCENT-1 bola štúdia intravenózne indukčnej liečby trvajúcej do 12 týždňov, po ktorej nasledovala 40 týždňov trvajúca štúdia subkutánnej udržiavacej liečby s randomizovaným vysadením (LUCENT-2), čo predstavovalo najmenej 52 týždňov liečby. Priemerný vek bol 42,5 rokov. 7,8 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a 1,0 % pacientov vo veku ≥ 75 rokov. Mužov bolo 59,8 %; žien bolo 40,2 %. 53,2 % malo ťažké aktívne ochorenie s modifikovaným skóre Mayo 7 až 9.

Výsledky účinnosti uvádzané pre LUCENT-1 a LUCENT-2 boli založené na centrálne hodnotených endoskopických a histologických vyšetreniach.

LUCENT-1

LUCENT-1 zahŕňala 1 162 pacientov v populácii pre primárnu účinnosť. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie dávky 300 mg mirikizumabu intravenóznou infúziou, alebo na podávanie placebo v 0., 4. a 8. týždni, s pomerom pridelenia liečby 3:1. Primárny cieľový ukazovateľ v indukčnej štúdií bol podiel účastníkov v klinickej remisii [modifikované skóre Mayo (*modified Mayo score*, MMS) definované ako: podskóre frekvencie stolice (*stool frequency*, SF) = 0 alebo 1 s poklesom o ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote, podskóre rektálneho krvácania (*rectal bleeding*, RB) = 0 a endoskopické podskóre (*endoscopic subscore*, ES) = 0 alebo 1 (okrem krehkosti- friability)] v 12. týždni.

Pacienti v týchto štúdiách mohli dostávať inú súbežnú liečbu vrátane aminosalicylátov (74,3 %), imunomodulačných látok (24,1 %, napr. azatioprín, 6-merkaptopurín alebo metotrexát) a perorálnych kortikosteroidov (39,9 %; denná dávka prednizónu do 20 mg, alebo ekvivalent) v stabilnej dávke pred a počas indukčného obdobia. Perorálne kortikosteroidy boli podľa protokolu po indukčnom období postupne redukované.

V populácii pre primárnu účinnosť nedostalo 57,1 % pacientov nikdy biologickú liečbu ani tofacitinib. U 41,2 % pacientov zlyhala biologická liečba alebo tofacitinib. U 36,3 % pacientov zlyhala v minulosti najmenej 1 liečba antagonistom TNF, u 18,8 % pacientov došlo k zlyhaniu vedolizumabu a u 3,4 % pacientov k zlyhaniu tofacitinibu. U 20,1 % pacientov zlyhala viac ako jedna biologická liečba alebo tofacitinib. Ďalších 1,7 % pacientov v minulosti dostalo biologickú liečbu alebo tofacitinib, ktoré však nezlyhali.

V LUCENT-1 bol v 12. týždni významne väčší podiel pacientov v klinickej remisii v skupine liečenej mirikizumabom v porovnaní so skupinou na placebe (tabuľka 2). Už v 2. týždni sa u pacientov liečených mirikizumabom dosiahol väčší pokles podskóre RB a zníženie podskóre SF.

Tabuľka 2: Zhrnutie kľúčových výsledkov účinnosti v LUCENT-1 (12. týždeň, pokiaľ nie je uvedené inak)

	Placebo N = 294		Mirikizumab i.v. N = 868		Rozdiel medzi spôsobmi liečby a 99,875 % IS
	N	%	N	%	
Klinická remisia*1	39	13,3 %	210	24,2 %	11,1 % (3,2 %, 19,1 %)c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	27/171	15,8 %	152/492	30,9 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	10/118	8,5 %	55/361	15,2 %	---
Alternatívna klinická remisia*2	43	14,6 %	222	25,6 %	11,1 % (3,0 %, 19,3 %)c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	31/171	18,1 %	160/492	32,5 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	10/118	8,5 %	59/361	16,3 %	---

- *⁵ Symptomatická remisia je definovaná ako: $SF = 0$, alebo $SF = 1$ s poklesom o ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote, $RB = 0$
- *⁶ Zlepšenie stavu sliznice pri histologicko-endoskopickom vyšetrení je definované ako dosiahnutie súčasne: 1. histologické zlepšenie, definované pomocou Geboesovho bodovacieho systému s infiltráciou neutrofilov v $< 5\%$ krýpt, žiadna deštrukcia krýpt a žiadne erózie, ulcerácie alebo granulačné tkanivo. 2. endoskopické zlepšenie, definované ako $ES = 0$ alebo 1 (okrem krehkosti-friability)
- *⁷ Zmena skóre naliehavosti nutkania na stolicu na číselnej hodnotiacej stupnici (Urgency Numeric Rating Scale) oproti východiskovej hodnote

- a) Ďalších 5 pacientov, ktorí dostávali placebo, a 15 pacientov, ktorí dostávali mirikizumab, bolo v minulosti liečených biologickým liekom alebo inhibítorom JAK, ale liečba u nich nezlyhala.
- b) Strata odpovede, nedostatočná odpoveď alebo intolerancia.
- c) $p < 0,001$
- d) Výsledky pri mirikizumabe v podskupine pacientov, u ktorých zlyhala viac ako jedna biologická liečba alebo inhibítor JAK, boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

LUCENT-2

V LUCENT-2 sa vyhodnotilo 544 pacientov z 551 pacientov, u ktorých sa pri mirikizumabe po 12. týždni dosiahla klinická odpoveď v LUCENT-1 (pozri tabuľku 2). Pacienti boli znovu randomizovaní s pomerom pridelenia liečby 2:1 na udržiavaciu liečbu subkutánnym podávaním 200 mg mirikizumabu, alebo placebo každé 4 týždne počas 40 týždňov (čo je 52 týždňov od začiatku indukčného podávania). Primárny cieľový ukazovateľ v štúdiu udržiavacej liečby bol podiel účastníkov v klinickej remisii (definovanej rovnako ako v LUCENT-1) v 40. týždni. Postupné redukovanie dávky kortikosteroidov sa vyžadovalo pri vstupe do LUCENT-2 u pacientov, ktorí dostávali kortikosteroidy počas LUCENT-1. Významne väčší podiel pacientov bol v 40. týždni v klinickej remisii v skupine liečenej mirikizumabom v porovnaní so skupinou na placebe (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3: Zhrnutie kľúčových výsledkov účinnosti v LUCENT-2 (40. týždeň; 52 týždňov od začiatku indukčného podávania)

	Placebo N = 179		Mirikizumab s.c. N = 365		Rozdiel medzi spôsobmi liečby a 95 % IS
	N	%	N	%	
Klinická remisia*¹	45	25,1 %	182	49,9 %	23,2 % (15,2 %, 31,2 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	35/114	30,7 %	118/229	51,5 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	10/64	15,6 %	59/128	46,1 %	---
Alternatívna klinická remisia*²	47	26,3 %	189	51,8 %	24,1 % (16,0 %, 32,2 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	37/114	32,5 %	124/229	54,1 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	10/64	15,6 %	60/128	46,9 %	---
Zachovanie klinickej remisie počas 40. týždňa*³	24/65	36,9 %	91/143	63,6 %	24,8 % (10,4 %, 39,2 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	22/47	46,8 %	65/104	62,5 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	2/18	11,1 %	24/36	66,7 %	---

b) *Strata odpovede, nedostatočná odpoveď alebo intolerancia.*

c) $p < 0,001$

d) *Výsledky pri mirikizumabe v podskupine pacientov, u ktorých zlyhala viac ako jedna biologická liečba alebo inhibítor JAK, boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii.*

Profil účinnosti a bezpečnosti mirikizumabu bol konzistentný naprieč podskupinami, t.j. pre vek, pohlavie, telesnú hmotnosť, závažnosť východiskovej aktivity ochorenia a región. Veľkosť účinku sa môže líšiť.

V 40. týždni mal väčší podiel pacientov klinickú odpoveď (definovanú ako pokles MMS o ≥ 2 body a pokles o ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote, ako aj pokles podskóre RB o ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote, alebo skóre RB 0 alebo 1) v skupine s odpoveďou na mirikizumab po opätovnej randomizácii na mirikizumab (80 %) v porovnaní so skupinou s odpoveďou na mirikizumab, ktorá pri opakovanej randomizácii prešla na placebo (49 %).

Pacienti s odpoveďou na mirikizumab v 24. týždni po predĺženom období indukcie (LUCENT-2)

Spomedzi pacientov, ktorí nemali odpoveď v 12. týždni v LUCENT-1 a ktorí dostali 3 ďalšie nezaslepené dávky 300 mg mirikizumabu i.v. v dávkovaní každé 4 týždne (Q4W), dosiahlo 53,7 % klinickú odpoveď v 12. týždni v LUCENT-2 a v udržiavacej liečbe pokračovalo 52,9 % pacientov liečených mirikizumabom, počas ktorej dostávali 200 mg mirikizumabu s.c. Q4W, pričom 72,2 % z týchto pacientov v 40. týždni dosiahlo klinickú odpoveď a 36,1 % pacientov dosiahlo klinickú remisiu.

Obnovenie účinnosti po strate odpovede na udržiavaciu liečbu mirikizumabom (LUCENT-2)

19 pacientom, u ktorých došlo k prvej strate odpovede (5,2 %) medzi 12. a 28. týždňom v LUCENT-2, sa podala nezaslepená záchranná liečba 300 mg mirikizumabu i.v. v 3 dávkach Q4W. Po 12 týždňoch dosiahlo symptomatickú odpoveď 12 z týchto pacientov (63,2 %) a symptomatickú remisiu 7 pacientov (36,8 %).

Endoskopická normalizácia v 40. týždni

Normalizácia vzhľadom na sliznicu pri endoskopickom vyšetrení bola definovaná ako endoskopické podskóre Mayo 0. V 40. týždni v LUCENT-2 endoskopickú normalizáciu dosiahlo 81/365 (22,2 %) pacientov liečených mirikizumabom a 24/179 (13,4 %) pacientov v skupine s placebom.

Histologické výsledky

V 12. týždni dosiahol väčší podiel pacientov v skupine s mirikizumabom histologické zlepšenie (39,2 %) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (20,7 %). V 40. týždni sa histologická remisia pozorovala u viac pacientov v skupine s mirikizumabom (48,5 %) v porovnaní s placebom (24,6 %).

Stabilné zachovanie symptomatickej remisie

Stabilné zachovanie symptomatickej remisie bolo definované ako podiel pacientov v symptomatickej remisii počas najmenej 7 z 9 návštev od 4. týždňa do 36. týždňa a v symptomatickej remisii v 40. týždni spomedzi pacientov v symptomatickej remisii a s klinickou odpoveďou v 12. týždni v LUCENT-1. V 40. týždni v LUCENT-2 bol podiel pacientov, u ktorých sa dosiahlo stabilné zachovanie symptomatickej remisie, väčší pri liečbe mirikizumabom (69,7 %) v porovnaní s placebom (38,4 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V 12. týždni v LUCENT-1 vykazovali pacienti liečení mirikizumabom v porovnaní s placebom významne väčšie klinicky relevantné zlepšenie celkového skóre ($p \leq 0,001$) v dotazníku pre zápalové ochorenie čreva (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ). Odpoveď podľa IBDQ bola definovaná ako zlepšenie skóre IBDQ o najmenej 16 bodov oproti východiskovej hodnote a remisia podľa IBDQ bola definovaná ako hodnota skóre najmenej 170. V 12. týždni v LUCENT-1 dosiahlo 57,5 % pacientov liečených mirikizumabom remisiu podľa IBDQ oproti 39,8 % pacientov na placebe ($p < 0,001$) a 72,7 % pacientov liečených mirikizumabom dosiahlo odpoveď podľa IBDQ oproti 55,8 % pacientov na placebe. V LUCENT-2 sa v 40. týždni dosiahlo zachovanie remisie podľa IBDQ u 72,3 % pacientov liečených

mirikizumabom oproti 43,0 % pacientov liečených placebom a 79,2 % pacientov liečených mirikizumabom dosiahlo odpoveď podľa IBDQ oproti 49,2 % pacientov liečených placebom.

Výsledky hlásené pacientmi

Zníženie závažnosti nutkania na stolicu sa u pacientov liečených mirikizumabom pozorovalo už v 2. týždni v LUCENT-1. Pacienti, ktorí dostávali mirikizumab, dosiahli významnú remisiu nutkania na stolicu v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom v 12. týždni v LUCENT-1 (22,1 % oproti 12,3 %) a v 40. týždni v LUCENT-2 (42,9 % oproti 25 %). U pacientov, ktorí dostávali mirikizumab, sa preukázalo významné zlepšenie únavy už v 2. týždni v LUCENT-1 a zlepšenie pretrvalo v 40. týždni v LUCENT-2. Už v 4. týždni došlo tiež k významne väčšej redukcii bolesti brucha.

Hospitalizácie a chirurgické zákroky súvisiace s ulceróznou kolitídou

Počas 12. týždňa v LUCENT-1 bol podiel pacientov s hospitalizáciami súvisiacimi s ulceróznou kolitídou 0,3 % (3/868) v skupine s mirikizumabom a 3,4 % (10/294) v skupine s placebom. Chirurgické zákroky súvisiace s ulceróznou kolitídou boli hlásené u 0,3 % (3/868) pacientov, ktorí dostávali mirikizumab, a u 0,7 % (2/294) pacientov v skupine s placebom. V LUCENT-2 neboli v skupine mirikizumabu žiadne hospitalizácie ani žiadne chirurgické zákroky súvisiace s ulceróznou kolitídou.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Omvohom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe ulceróznej kolitídy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Sérová koncentrácia mirikizumabu sa pri subkutánnom podávaní každé 4 týždne časom zjavne nezvyšovala.

Priemerné hodnoty (variačný koeficient [CV %]) C_{max} a plochy pod krivkou (AUC) po indukčnom podávaní (300 mg podaných každé 4 týždne intravenóznou infúziou) pacientom s ulceróznou kolitídou boli 99,7 (22,7) $\mu\text{g/ml}$ a 538 (34,4) $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC po udržiavacom podávaní (200 mg podaných každé 4 týždne subkutánnou injekciou) boli 10,1 (52,1) $\mu\text{g/ml}$ a 160 (57,6) $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ v uvedenom poradí.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní mirikizumabu sa maximálne koncentrácie v sére dosiahli za 2-3 dni po podaní, s odhadovanou absolútnou biologickou dostupnosťou 44 %.

Miesto podania injekcie nemalo významný vplyv na absorpciu mirikizumabu.

Distribúcia

Priemerný celkový distribučný objem bol 4,83 l.

Biotransformácia

Mirikizumab je humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka a predpokladá sa, že sa rozkladá na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami rovnakým spôsobom ako endogénne IgG.

Eliminácia

V analýze farmakokinetiky u populácie bol priemerný zdanlivý klírens 0,0229 l/hod a priemerný polčas eliminácie je približne 9,3 dní u pacientov s ulceróznou kolitídou. Klírens nie je závislý od dávky.

Úmernosť dávky

Mirikizumab vykazoval lineárnu farmakokinetiku so zvyšovaním expozície úmerným dávke v rozmedzí dávok 5 až 2 400 mg pri podávaní intravenóznou infúziou alebo v rozmedzí dávok 120 až 400 mg pri podávaní subkutánnou injekciou pacientom s ulceróznou kolitídou alebo zdravým dobrovoľníkom.

Osobitné populácie

Analýza farmakokinetiky u populácie ukázala, že vek, pohlavie, telesná hmotnosť alebo rasa/etnická príslušnosť nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku mirikizumabu (pozri aj časť 4.8, Imunogenicita). Spomedzi 1 362 osôb s ulceróznou kolitídou, ktoré dostávali mirikizumab v štúdiách fázy 2 a fázy 3, bolo 99 (7,3 %) pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 11 (0,8 %) pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Osobitné klinické farmakologické štúdie na vyhodnotenie účinkov poruchy funkcie obličiek a poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku mirikizumabu sa nevykonali. Analýza farmakokinetiky u populácie ukázala, že klírens kreatinínu (rozmedzie od 36,2 do 291 ml/min) alebo celkový bilirubín (rozmedzie od 1,5 do 29 µmol/l) neovplyvnili farmakokinetiku mirikizumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita/mutagenita

Nevykonal sa predklinické štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho alebo mutagénneho potenciálu mirikizumabu.

Poruchy fertility

Nepozorovali sa žiadne účinky na hmotnosť reprodukčných orgánov alebo histopatologické účinky u pohlavne zreých opíc makak cynomolgus, ktoré dostávali mirikizumab raz týždenne počas 26 týždňov v dávke 100 mg/kg (najmenej 30-násobok udržiavacej dávky u ľudí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát citrónanu sodného
kyselina citrónová bezvodá
chlorid sodný
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevzťahuje sa.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Omvoch sa môže uchovávať nechladený najviac 2 týždne pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Ak nie sú tieto podmienky dodržané, Omvoh sa musí zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Omvoch 100 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

1 ml roztoku v injekčnej striekačke z číreho skla typu I.

Striekačka je vložená do jednorazovej jednodávkovej injekčnej striekačky s piestom z brómobutylovej gummy.

Balenia obsahujú 2 alebo 6 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Omvoch 100 mg injekčný roztok naplnený v pere

1 ml roztoku v injekčnej striekačke z číreho skla typu I.

Striekačka je vložená do jednorazového jednodávkového pera s piestom z brómobutylovej gummy.

Balenia obsahujú 2, 4 alebo 6 naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Len na jednorazové použitie. Omvoh sa nemá použiť, keď sú v ňom prítomné pevné častice alebo keď je roztok zakalený a/alebo je výrazne hnedo sfarbený.

Nepoužite Omvoh, ktorý bol zmrazený.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Holandsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Omvoch 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/23/1736/002

EU/1/23/1736/003

Omvoľ 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/23/1736/004

EU/1/23/1736/005

EU/1/23/1736/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

22. decembra 2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.