

▼ 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

Omvoh[®] 300 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna liekovka obsahuje 300 mg mirikizumabu v 15 ml roztoku (20 mg/ml).

Po zriedení (pozri časť 6.6) je konečná koncentrácia približne 1,1 mg/ml až približne 4,6 mg/ml pri liečbe ulceróznej kolitídy a približne 3,6 mg/ml až približne 9 mg/ml pri liečbe Crohnovej choroby.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna 15 ml liekovka obsahuje približne 18 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Koncentrát 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

Ulcerózna kolitída

Omvoh 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.

Crohnova choroba

Omvoh je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, 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 alebo Crohnovej choroby.

Omvoh 300 mg koncentrát na infúzny roztok sa má použiť len na indukčnú dávku.

Dávkovanie

Ulcerózna kolitída

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.

Udržiavacia dávka

Udržiavacia dávka je 200 mg podávaných subkutánnou injekciou každé 4 týždne po ukončení indukčného podávania. Dávka môže byť podaná buď ako dve 100 mg naplnené injekčné striekačky alebo dve 100 mg naplnené perá, alebo ako jedna 200 mg naplnená injekčná striekačka alebo jedno 200 mg naplnené pero.

Dávkovanie pri režime subkutánneho podávania, pozri časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku Omvoh 100 mg a Omvoh 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a Omvoh 100 mg a Omvoh 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere.

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 intravenóznej 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.

Crohnova choroba

Odporúčaný dávkovací režim mirikizumabu má 2 časti.

Indukčná dávka

Indukčná dávka je 900 mg (3 liekovky každá po 300 mg) podaných intravenóznou infúziou trvajúcou najmenej 90 minút v 0., 4. a 8. týždni.

Udržiavacia dávka

Udržiavacia dávka je 300 mg (t.j. jedna naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero po 100 mg a jedna naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero po 200 mg) podávaných subkutánnou injekciou každé 4 týždne po ukončení indukčného podávania. Injekcie sa môžu podať v ľubovoľnom poradí.

Dávkovanie pre režim subkutánneho podávania, pozri časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku Omvoh injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a injekčný roztok v naplnenom pere. U pacientov, u ktorých sa neprejavili žiadne známky terapeutického prínosu do 24. týždňa, je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Osobitné skupiny

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 neskúmal 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 dospievajúcich 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 alebo Crohnovej choroby.

Spôsob podávania

Omvoch 300 mg koncentrát na infúzny roztok je určený len na intravenózne použitie. Každá liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Podanie zriedeného roztoku

- Súprava na intravenózne podanie (infúzna hadička) sa má spojiť s pripraveným infúznym vakom a hadička sa má prestreknúť.
 - Podanie infúzie na liečbu ulceróznej kolitídy má trvať najmenej 30 minút.
 - Podanie infúzie na liečbu Crohnovej choroby má trvať najmenej 90 minút.
- Infúzna hadička sa má na konci infúzie prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztokom glukózy 5 %, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky. Roztok na prepláchnutie sa má podať rovnakou rýchlosťou, akou sa podával Omvoch. Čas potrebný na vypláchnutie roztoku Omvohu z infúznej hadičky sa ráta navyše k 30 minútam (pri ulceróznej kolitíde) alebo 90 minútam (pri Crohnovej chorobe) minimálneho trvania infúzie.

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

precitlivenosti, 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.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Ulcerózna kolitída

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 300 mg dávke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pri príprave s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je množstvo sodíka, ktorým prispeje riediaci roztok chloridu sodného, v rozmedzí od 177 mg (pri infúznom vaku s objemom 50 ml) do 885 mg (pri infúznom vaku s objemom 250 ml), čo zodpovedá 9 - 44 % maximálneho denného príjmu odporúčaného WHO. Toto množstvo je navyše k množstvu, ktorým sa podieľa liek.

Crohnova choroba

Tento liek obsahuje približne 54 mg sodíka v 900 mg dávke, čo zodpovedá 2,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pri príprave s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je množstvo sodíka, ktorým prispeje riediaci roztok chloridu sodného, v rozmedzí od 195 mg (pri infúznom vaku s objemom

100 ml) do 726 mg (pri infúznom vaku s objemom 250 ml), čo zodpovedá 10 - 36 % maximálneho denného príjmu odporúčaného WHO. Toto množstvo je navyše k množstvu, ktorým sa podieľa liek.

Polysorbát

Tento liek obsahuje 0,5 mg/ml polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 7,5 mg pri indukčnej dávke na liečbu ulceróznej kolitídy a 22,5 mg pri indukčnej dávke na liečbu Crohnovej choroby. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonalí sa žiadne štúdie interakcií.

Súbežné použitie kortikosteroidov alebo perorálnych imunomodulátorov neovplyvnilo bezpečnosť mirikizumabu v klinických štúdiách.

Analýzy farmakokinetických údajov u populácie ukázali, že na klírens mirikizumabu nemalo vplyv súbežné podávanie 5-ASA (kyseliny 5-aminosalicylovej), kortikosteroidov alebo perorálnych imunomodulátorov (azatioprínu, 6-merkaptopurínu, tioguanínu a metotrexátu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom 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 Ovplyvnenie 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 (9,8 %, najčastejšie nazofaryngitída), bolesť hlavy (3,2 %), vyrážka (1,3 %) a reakcie v mieste podania injekcie (10,8 %, 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	veľmi 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, COVID-19, 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 počas udržiavacej liečby mirikizumabom, kde sa mirikizumab podával ako subkutánna injekcia.

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie z precitlivenosti súvisiace s infúziou (indukčná liečba)

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 (udržiavacia liečba)

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené u 10,8 % 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.

Vyššie opísané výsledky boli získané s pôvodnou formuláciou Omvohu. V dvojito zaslepenej, 2-ramennej, randomizovanej, jednodávkovkej štúdií s paralelným dizajnom u 60 zdravých jedincov sa porovnávalo 200 mg mirikizumabu (2 injekcie po 100 mg v naplnenej injekčnej striekačke) pôvodnej formulácie s revidovanou formuláciou. Štatisticky významne nižšie skóre bolesti (VAS) bolo zaznamenané u revidovanej formulácie (12,6) v porovnaní s pôvodnou formuláciou (26,1) 1 minútu po injekcii.

Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)

V prvých 12 týždňoch bolo zvýšenie ALT hlásené u 0,6 % pacientov liečených mirikizumabom. Zvýšenie AST bolo hlásené u 0,4 % 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 a Crohnovej chorobe (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) (2,3 %), ≥ 5 -násobok ULN (0,7 %) a ≥ 10 -násobok ULN (0,2 %) a AST na ≥ 3 -násobok ULN (2,2 %), ≥ 5 -násobok ULN (0,8 %) a ≥ 10 -násobok ULN (0,2 %) (pozri časť 4.4). Tieto zvýšenia sa pozorovali so súbežným zvýšením celkového bilirubínu, ako aj bez neho.

Imunogenicita

V štúdiách s ulceróznou kolitídou sa u 23 % pacientov liečených mirikizumabom počas 12 mesiacov liečby 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.

V štúdií s Crohnovou chorobou sa u 12,7 % pacientov liečených mirikizumabom počas 12 mesiacov liečby vytvorili protilátky proti liečivu, z ktorých väčšina mala nízky titer a pozitívny test na neutralizujúcu aktivitu. Nebol zistený žiadny klinicky významný vplyv protilátok proti liečivu na farmakokinetiku alebo účinnosť mirikizumabu.

V štúdiách s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou sa nenašla žiadna súvislosť medzi protilátkami proti mirikizumabu a reakciami z precitlivenosti alebo reakciami na injekciu.

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 vigilancie Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov, 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 skúšaní 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 v štúdiách fázy 3 s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou. 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 až 52 týždňov zachovali významne znížené koncentrácie fekálneho kalprotektínu a C-reaktívneho proteínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ulcerózna kolitída

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 ulceróznej 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 placeba v 0., 4. a 8. týždni, s pomerom pridelenia liečby 3:1. Primárny cieľový ukazovateľ v indukčnej štúdii 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 súběžnú 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 %	---
Klinická odpoveď*³	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 %, 32,0 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	---
Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení*⁴	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 %, 24,5 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---
Symptomatická remisia (4. týždeň)*⁵	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 %, 16,9 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Symptomatická remisia*⁵	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 %, 27,6 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	---

Zlepšenie stavu sliznice pri histologicko-endoskopickom vyšetrení*⁶	41	13,9 %	235	27,1 %	13,4 % (5,5 %, 21,4 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	---
	Placebo n = 294		Mirikizumab i.v. n = 868		Rozdiel medzi spôsobmi liečby a 99,875 % IS
	Priemer LS	Štandardná chyba	Priemer LS	Štandardná chyba	
Závažnosť črevnej urgencie*⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47, -0,44) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; i.v. = intravenózne; LS = metóda najmenších štvorcov (*least square*)

- *¹ Klinická remisia sa zakladá na modifikovanom skóre Mayo (MMS) a je definovaná ako: podskóre frekvencie stolice (SF) = 0 alebo 1 s poklesom o ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote, podskóre rektálneho krvácania (RB) = 0, endoskopické podskóre (ES) = 0 alebo 1 (okrem krehkosti- friability)
- *² Alternatívna klinická remisia sa zakladá na modifikovanom skóre Mayo (MMS) a je definovaná ako: podskóre frekvencie stolice (SF) = 0 alebo 1, podskóre rektálneho krvácania (RB) = 0, endoskopické podskóre (ES) = 0 alebo 1 (okrem krehkosti- friability)
- *³ Klinická odpoveď sa zakladá na MMS a je definovaná ako: pokles MMS o ≥ 2 body a pokles o ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote, pokles podskóre RB o ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote, alebo skóre RB = 0 alebo 1
- *⁴ Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení je definované ako: ES = 0 alebo 1 (okrem krehkosti- friability)
- *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 črevnej urgencie (naliehavosti náhleho 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 v 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 %	---
Remisia bez kortikosteroidov*⁴	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 %, 29,1 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---
Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení*⁵	52	29,1 %	214	58,6 %	28,5 % (20,2 %, 36,8 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	39/114	34,2 %	143/229	62,4 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	13/64	20,3 %	65/128	50,8 %	---

Remisia sliznice pri histologicko-endoskopickom vyšetrení*⁶	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 %, 27,6 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	---
Remisia črevnej urgencie*⁷	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 %, 26,4 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	---
	Placebo n = 179		Mirikizumab s.c. n = 365		Rozdiel medzi spôsobi liečby a 95 % IS
	Priemer LS	Štandar dná chyba	Priemer LS	Štandar dná chyba	
Závažnosť črevnej urgencie ^{*8}	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51, -0,61)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; s.c. = subkutánne; LS = metóda najmenších štvorcov (*least square*)

*^{1, 2} Pozri poznámky k tabuľke 2

*³ Podiel pacientov, ktorí boli v klinickej remisii v 40. týždni spomedzi pacientov v klinickej remisii v 12. týždni, s klinickou remisiou definovanou ako: podskóre frekvencie stolice (SF) = 0 alebo SF = 1 s poklesom ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote pri indukčnom podávaní, podskóre rektálneho krvácania (RB) = 0, endoskopické podskóre (ES) = 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)

*⁴ Remisia bez kortikosteroidov a bez chirurgického zákroku definovaná ako: klinická remisia v 40. týždni, symptomatická remisia v 28. týždni, žiadne použitie kortikosteroidov počas ≥ 12 týždňov pred 40. týždňom

*⁵ Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení definované ako: ES = 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)

*⁶ Remisia sliznice pri histologicko-endoskopickom vyšetrení definovaná ako dosiahnutie súčasne:
1. histologická remisia definovaná ako Geboesovo podskóre 0 pre stupne: 2b (neutrofilny lamina propria), 3 (neutrofilny v epiteli), 4 (deštrukcia krypt), 5 (erózia alebo ulcerácia)
a 2. endoskopické skóre Mayo 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)

*⁷ Hodnota 0 alebo 1 na číselnej hodnotiacej stupnici (Numeric Rating Scale, NRS) u pacientov s východiskovou hodnotou črevnej urgencie na NRS ≥ 3 v LUCENT-1

*⁸ Zmena skóre črevnej urgencie na NRS oproti východiskovej hodnote

- a) Ďalší 1 pacient, ktorý dostával placebo a 8 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.

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 ≥ 2 body a pokles $\geq 30\%$ oproti východiskovej hodnote, ako aj pokles podskóre RB ≥ 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 po 12. týždni v LUCENT-2 a v udržiavacej liečbe, počas ktorej dostávali 200 mg mirikizumabu s.c. Q4W, pokračovalo 52,9 % pacientov liečených mirikizumabom, pri čom po 40. týždni z týchto pacientov dosiahlo klinickú odpoveď 72,2 % a klinickú remisiu 36,1 % pacientov.

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 3-krát podali nezaslepené záchranné dávky 300 mg mirikizumabu i.v. Q4W. Po 12. týždni 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 črevnej urgencie sa u pacientov liečených mirikizumabom pozorovalo už v 2. týždni v LUCENT-1. Pacienti, ktorí dostávali mirikizumab, dosiahli významnú remisiu črevnej urgencie 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.

Crohnova choroba

Účinnosť a bezpečnosť mirikizumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom a aktívnou liečbou kontrolovanej klinickej štúdií VIVID-1 s treat-through dizajnom (štúdia s kontinuálnou liečbou, bez randomizovaného prerušenia/ukončenia skúšaného lieku) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, s nedostatočnou odpoveďou na kortikosteroidy, imunomodulátory (napr. azatioprín, 6-merkaptopurín) alebo biologickú liečbu (napr. antagonistu TNF α alebo antagonistu integrínového receptora). Táto štúdia zahŕňala 12 týždňové indukčné obdobie s intravenóznou infúznou liečbou mirikizumabom, po ktorom nasledovalo 40 týždňové udržiavacie obdobie so subkutánnou injekčnou liečbou. Táto štúdia zahŕňala aj rameno s komparátorom ustekinumabom v indukčnom aj udržiavacom období.

VIVID-1

V štúdií VIVID-1 sa účinnosť hodnotila u 1065 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 6:3:2 na podávanie mirikizumabu 900 mg intravenóznou infúziou (i.v.) v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka 300 mg subkutánnou injekciou (s.c.) v 12. týždni a následne každé 4 týždne (Q4W) počas 40 týždňov, ustekinumabom približne 6 mg/kg i.v. podaním v 0. týždni, po ktorom nasledovalo 90 mg podaných s.c. každých 8 týždňov (Q8W) počínajúc 8. týždňom, alebo placebom. Pacienti, ktorí boli na začiatku štúdie randomizovaní na placebo, dosiahli klinickú odpoveď podľa výsledku hláseného pacientom (*Patient-Reported Outcome*, PRO) v 12. týždni (definované ako aspoň 30 % zníženie frekvencie stolice (*stool frequency*, SF) a/alebo bolesti brucha (*abdominal pain*, AP), pričom ani jedno skóre nebolo horšie ako východisková hodnota), zostali na placebe. Pacienti, ktorí boli na začiatku štúdie randomizovaní na placebo, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď podľa PRO v 12. týždni, dostali 900 mg mirikizumabu i.v. infúziou v 12. týždni, 16. týždni a 20. týždni, po ktorých nasledovala udržiavacia dávka 300 mg s.c. Q4W od 24. týždňa do 48. týždňa.

Aktivita ochorenia na začiatku štúdie bola hodnotená na základe: neváženého denného priemeru SF (1), neváženého denného priemeru AP (v rozsahu od 0 do 3) (2) a jednoduchého endoskopického skóre pre Crohnovu chorobu (*Simple Endoscopic Score for Crohn's disease*, SES-CD) (v rozsahu od 0 do 56) (3).

Stredne ťažká až ťažká aktívna CD bola definovaná ako SF ≥ 4 a/alebo AP ≥ 2 a SES-CD ≥ 7 (centrálne hodnotené) u pacientov s ochorením ileo-kolonického typu a izolovaným postihnutím hrubého čreva alebo ≥ 4 u pacientov s izolovaným postihnutím ilea. Na začiatku štúdie mali pacienti medián SF 6, AP 2 a SES-CD 12.

Priemerný vek pacientov bol 36 rokov (rozsah 18 až 76 rokov); 45 % boli ženy; 72 % tvorili belosi, 25 % aziati, 2 % černosi a 1 % iná rasa. Pacienti mohli užívať stabilné dávky kortikosteroidov, imunomodulátorov (napr. 6-merkaptopurín, azatioprín alebo metotrexát) a/alebo aminosalicylátov. Na začiatku štúdie užívalo 31 % pacientov perorálne kortikosteroidy, 27 % užívalo imunomodulátory a 44 % užívalo aminosalicyláty.

Na začiatku štúdie malo 49 % pacientov stratu odpovede, nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden či viac biologických liekov (zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby); 46 % pacientov zlyhalo na liečbe inhibítormi TNF α a 11 % zlyhalo na liečbe vedolizumabom.

Dva primárne ciele štúdie VIVID-1 boli: klinická odpoveď podľa PRO v 12. týždni a endoskopická odpoveď v 52. týždni v porovnaní s placebom (1) a klinická odpoveď podľa PRO v 12. týždni a klinická remisia podľa indexu aktivity Crohnovej choroby (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) v 52. týždni (2); výsledky oboch primárnych cieľov a hlavných sekundárnych cieľov v 52. týždni v porovnaní s placebom sú uvedené v tabuľke 4. Hlavné sekundárne ciele v 12. týždni v porovnaní s placebom sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 4. Podiel pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dosiahli ciele účinnosti v štúdiu VIVID-1 v 52. týždni

	Placebo n = 199		Mirikizumab 300 mg s.c. injekcia ^a n = 579		Rozdiel v liečbe oproti placebo ^b (99,5 % IS)
	n	%	n	%	
Primárne ciele					
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a endoskopická odpoveď^d v 52. týždni.	18/199	9 %	220/579	38 %	29 % ^e (21 %, 37 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	12/102	12 %	117/298	39 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	6/97	6 %	103/281	37 %	
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a klinická remisia podľa CDAI^g v 52. týždni.	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %, 36 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	27/102	27 %	141/298	47 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	12/97	12 %	122/281	43 %	
Ďalšie ciele					
Endoskopická odpoveď^d v 52. týždni.	18/199 ^h	9 %	280/579	48 %	39 % ^e (31 %, 47 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	12/102 ^h	12 %	154/298	52 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	6/97 ^h	6 %	126/281	45 %	
Klinická remisia podľa CDAI^h v 52. týždni.	39/199 ^h	20 %	313/579	54 %	35 % ^e (25 %, 44 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	27/102 ^h	27 %	169/298	57 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	12/97 ^h	12 %	144/281	51 %	
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a klinická remisia podľa PROⁱ v 52. týždni.	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %, 36 %)
Klinická odpoveď podľa PRO^c 12. týždni a endoskopická remisia^j v 52. týždni.	8/199	4 %	136/579	24 %	19 % ^e (13 %, 26 %)
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a klinická remisia bez kortikosteroidov podľa CDAI^{g, k} v 52. týždni.	37/199	19 %	253/579	44 %	25 % ^e (15 %, 35 %)

Skratky: AP = bolesť brucha; CDAI = index aktivity Crohnovej choroby; IS = interval spoľahlivosti; PRO = 2 položky hodnotené pacientom z CDAI (SF a AP); SES-CD = jednoduché endoskopické skóre pre Crohnovu chorobu; SF = frekvencia stolice.

- a Po podaní mirikizumabu 900 mg i.v. infúziou v 0., 4. a 8. týždni, pacienti dostali mirikizumab 300 mg s.c. injekciou v 12. týždni a následne každé 4 týždne počas ďalších 40 týždňov.
- b Pre binárne ciele bol upravený rozdiel v liečbe založený na Cochran-Mantel-Haenszelovej metóde upravenej o východiskové kovarianty.
- c Klinická odpoveď podľa PRO je definovaná ako zníženie SF a/alebo AP minimálne o 30 % a ani jeden z týchto ukazovateľov nie je horší ako východisková hodnota.
- d Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zníženie celkového skóre SES-CD oproti východiskovej hodnote na základe centrálného hodnotenia.
- e $p < 0,000001$
- f Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby zahŕňa stratu odpovede, nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac biologických liekov (napr. antagonistu TNF α alebo antagonistu integrínového receptora).
- g Klinická remisia podľa CDAI je definovaná ako celkové skóre CDAI < 150.

- h Vzorka pacientov na placebe zahŕňa všetkých pacientov randomizovaných na placebo na začiatku štúdie. Pacienti na placebe, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď podľa PRO v 12. týždni, boli považovaní za non-respondérov v 52. týždni.
- i Klinická remisia podľa PRO je definovaná ako SF ≤ 3 a nie horšie ako východisková hodnota (podľa Bristol Stool Scale kategória 6 alebo 7) a AP ≤ 1 a nie horšie ako východisková hodnota.
- j Endoskopická remisia je definovaná ako celkové skóre SES-CD ≤ 4 , s minimálne 2-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote a žiadnym podskóre > 1 v žiadnej z jednotlivých premenných, na základe centrálného hodnotenia.
- k Ako pacienti bez kortikosteroidov sú definovaní pacienti, ktorí boli bez kortikosteroidov od 40. do 52. týždňa.

Remisia črevnej urgencie

Remisia črevnej urgencie bola hodnotená počas štúdie VIVID-1 pomocou numerickej hodnotiacej stupnice urgencie (*numeric rating scale*, NRS) v rozsahu od 0 do 10. Väčší podiel pacientov s východiskovým týždenným priemerným skóre urgencie NRS ≥ 3 liečených mirikizumabom, dosiahol klinickú odpoveď podľa PRO v 12. týždni a priemerné týždenné skóre urgencie NRS ≤ 2 v 52. týždni v porovnaní s placebom (33 % oproti 11 %).

Tabuľka 5. Podiel pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dosiahli ciele účinnosti v štúdiu VIVID-1 v 12. týždni

Cieľový ukazovateľ	Placebo n = 199		Mirikizumab 900 mg i.v. infúzia ^a n = 579		Rozdiel oproti placebu ^b (99.5% CI)
	n	%	n	%	
Klinická odpoveď podľa (PRO) ^c	103/199	52 %	409/579	71 %	19 % ^e (8 %, 30 %)
Klinická remisia podľa CDAI ^g	50/199	25 %	218/579	38 %	12 % ^f (2 %, 23 %)
Endoskopická odpoveď ^d	25/199	13 %	188/579	32 %	20 % ^e (11 %, 28 %)
Endoskopická remisia ^j	14/199	7 %	102/579	18 %	11 % ^f (4 %, 17 %)
Zmena FACIT-fatigue oproti východiskovej hodnote ^h	LS priemer	SE	LS priemer	SE	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^f (1,2; 5,2)

Skratky: FACIT-fatigue = (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) Funkčné hodnotenie terapie chronických ochorení – únava; LS priemer = priemer najmenších štvorcov; SE = Štandardná chyba; ostatné pozri tabuľka 4 vyššie.

a týždne 0, 4, 8

b pozri tabuľka 4. Tiež pozri poznámku h nižšie.

c, d, e, g, j pozri tabuľka 4

f p-hodnota $< 0,005$

h Pre zmenu FACIT-fatigue oproti východiskovej hodnote boli LS priemer a rozdiel medzi liečbami založené na modeli ANCOVA upravenom o východiskovú hodnotu FACIT-fatigue a ďalšie kovarianty. Na začiatku štúdie boli priemerné hodnoty FACIT-fatigue podobné medzi liečebnými skupinami a pohybovali sa v rozmedzí 32,3–31,5.

Zlepšenie klinickej remisie podľa CDAI bolo pozorované už v 4. týždni u väčšieho podielu pacientov liečených mirikizumabom v porovnaní s placebom.

Zníženie bolesti brucha bolo pozorované už v 4. týždni a zníženie frekvencie stolice už v 6. týždni u pacientov liečených mirikizumabom v porovnaní s placebom.

Účinnosť a bezpečnostný profil mirikizumabu boli konzistentné naprieč podskupinami, t. j. vek, pohlavie, telesná hmotnosť, závažnosť aktivity ochorenia na začiatku liečby a región. Veľkosť účinku sa môže líšiť.

Rameno štúdie s aktívnym komparátorom

V 52. týždni mirikizumab preukázal non-inferioritu (prednastavená hranica -10 %) voči ustekinumabu v klinickej remisii podľa CDAI (mirikizumab 54 %, ustekinumab 48 %). Superiorita

nad ustekinumabom v endoskopickej odpovedi v 52. týždni nebola dosiahnutá (mirikizumab 48 %, ustekinumab 46 %).

Histologický výsledok

44 % pacientov liečených mirikizumabom dosiahlo vo všetkých piatich črevných segmentoch kompozitný ukazovateľ klinickej odpovede podľa PRO v 12. týždni a histologickej odpovede v 52. týždni, v porovnaní s 16 % pacientov na placebo. Histologickú odpoveď v 52. týždni dosiahlo 58 % pacientov s mirikizumabom, v porovnaní s 49 % pacientov s ustekinumabom.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V 12. týždni bola zmena v skóre v dotazníku pre zápalové ochorenia čriev (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ*) 36,9 pre mirikizumab a 17,4 pre placebo; odpoveď a remisia podľa IBDQ boli dosiahnuté u 69 % a 52 % pacientov liečených mirikizumabom v porovnaní s 45 % a 28 % u pacientov na placebo v uvedenom poradí. Tieto zlepšenia pretrvávali aj v 52. týždni.

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 a Crohnovej choroby (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.

Expozícia

Ulcerózna kolitída

Priemerné hodnoty (variačný koeficient v %) 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 $\mu\text{g/ml}$ (22,7 %) a 538 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ (34,4 %) v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC po udržiavacom podávaní (200 mg podaných každé 4 týždne subkutánnou injekciou) boli 10,1 $\mu\text{g/ml}$ (52,1 %) a 160 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ (57,6 %) v uvedenom poradí.

Crohnova choroba

Priemerné hodnoty (variačný koeficient v %) C_{max} a plochy pod krivkou (AUC) po indukčnom podávaní (900 mg podaných každé 4 týždne intravenóznou infúziou) pacientom s Crohnovou chorobou boli 332 $\mu\text{g/ml}$ (20,6 %) a 1820 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ (38,1 %) v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC po udržiavacom podávaní (300 mg podaných každé 4 týždne subkutánnou injekciou) boli 13,6 $\mu\text{g/ml}$ (48,1 %) a 220 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$ (55,9 %) v uvedenom poradí.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní mirikizumabu pri ulceróznej kolitíde bol medián (rozsah) T_{max} 5 (3,08 – 6,75) dní po podaní a geometrický priemer (CV %) absolútnej biologickej dostupnosti bol 44 % (34 %).

Po subkutánnom podaní mirikizumabu pri Crohnovej chorobe bol medián (rozsah) T_{max} 5 (3 až 6,83) dní po podaní a geometrický priemer (CV %) absolútnej biologickej dostupnosti bol 36,3 % (31 %).

Miesto podania injekcie nemalo významný vplyv na absorpciu mirikizumabu.

Distribúcia

Geometrický priemer celkového distribučného objemu bol 4,83 l (21 %) u pacientov s ulceróznou kolitídou a 4,40 l (14 %) u pacientov s Crohnovou chorobou.

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 geometrický priemer (CV %) klírensu 0,0229 l/hod (34 %) a geometrický priemer polčasu je približne 9,3 dní (40 %) u pacientov s ulceróznou kolitídou. Geometrický priemer (CV %) klírensu bol 0,0202 l/h (38 %) a geometrický priemer (CV %) polčasu bol taktiež približne 9,3 dňa (26 %) u pacientov s Crohnovou chorobou. 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 Crohnovou chorobou 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, „Imunogenicitá“). 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.

U pacientov s ulceróznou kolitídou 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 $\mu\text{mol/l}$) neovplyvnili farmakokinetiku mirikizumabu.

U pacientov s Crohnovou chorobou analýza farmakokinetiky u populácie ukázala, že klírens kreatinínu (rozmedzie od 26,5 do 269 ml/min) alebo celkový bilirubín (rozmedzie od 1,5 do 36 $\mu\text{mol/l}$) 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

Nevykonali 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 20-násobok udržiavacej dávky u ľudí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
histidíni-um-chlorid, monohydrát
manitol (E 421)
dihydrát citrónanu sodného (E 331)
kyselina citrónová bezvodá (E 330)
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Omvoľ sa nemá podávať súčasne s inými liekmi tou istou intravenóznou súpravou.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala pre zriedený infúzný roztok pripravený buď s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo s 5 % roztokom glukózy počas 96 hodín pri teplote 2° C až 8 °C, z ktorých nie viac ako 10 hodín je povolených mimo chladničky pri teplote nepresahujúcej 25 °C, počnúc časom prepichnutia zátky injekčnej liekovky.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávaní počas použítia a podmienky pred použitím zodpovedá používateľ, zvyčajne to však nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri 2° C až 8 °C, pokiaľ sa zriedenie nevykonalo v kontrolovanom a validovanom aseptickom prostredí.

Zriedený roztok nevystavujte priamemu teplu ani svetlu.

Zriedený roztok nezmrazujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená liekovka

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Liekovku uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml koncentráta v liekovke z bezfarebného skla typu I, s chlórbutylovou gumenou zátkou, hliníkovým tesnením a polypropylénovým vyklápacím krytom.

Veľkosť balenia: 1 liekovka a 3 liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužite Omvoh, ktorý bol zmrazený.

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

Riedenie pred intravenóznou infúziou

1. Každá liekovka je určená len na jednorazové použitie.
2. Pri príprave infúzneho roztoku použite aseptické postupy, aby sa zabezpečila sterilita pripraveného roztoku.
3. Skontrolujte obsah liekovky. Koncentrát má byť číry, bezfarebný až slabožltý a bez viditeľných pevných častíc. Inak sa má zlikvidovať.
4. Pripravte infúzny vak na liečbu ulceróznej kolitídy alebo Crohnovej choroby podľa nižšie uvedených pokynov. Všimnite si, že pre každú indikáciu sú špecifikované jedinečné pokyny a objemy.

Ulcerózna kolitída: jedna injekčná liekovka s 15 ml (300 mg)

Odoberte 15 ml z liekovky mirikizumabu (300 mg) pomocou ihly vhodnej veľkosti (odporúča sa veľkosť 18 až 21 G) a preneste ich do infúzneho vaku. Ak je podávaný na liečbu ulceróznej kolitídy, má sa riediť len v infúznych vakoch (veľkosť vaku v rozmedzí 50 - 250 ml), ktoré obsahujú buď injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), alebo injekčný roztok glukózy 5 %. Konečná koncentrácia po zriedení je približne 1,1 mg/ml až približne 4,6 mg/ml.

Crohnova choroba: tri injekčné liekovky po 15 ml; celková dávka = 45 ml (900 mg)

Najprv odoberte a zlikvidujte 45 ml roztoku na riedenie z infúzneho vaku. Následne odoberte 15 ml z každej z troch injekčných liekoviek mirikizumabu (900 mg) pomocou striekačky a ihly vhodnej veľkosti (odporúča sa veľkosť 18 až 21 G). Ak je podávaný na liečbu Crohnovej choroby sa má sa riediť iba v infúznych vakoch (veľkosť vaku v rozmedzí 100 - 250 ml), ktoré obsahujú buď injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok glukózy 5 %. Konečná koncentrácia po zriedení je približne 3,6 mg/ml až 9 mg/ml.

5. Opatrne obracajte infúzny vak, aby sa obsah premiešal. Pripraveným vakom netraste.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1736/001

EU/1/23/1736/011

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12. januára 2026

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

▼ 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

Omvo[®] 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Omvo[®] 200 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.

Omvo[®] 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg mirikizumabu v 2 ml roztoku.

Omvo[®] 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Jedno naplnené pero obsahuje 200 mg mirikizumabu v 2 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

Ulcerózna kolitída

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.

Crohnova choroba

OmvoH je indikovaný na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, 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 alebo Crohnovej choroby.

OmvoH 100 mg injekčný roztok a OmvoH 200 mg injekčný roztok sa majú použiť len na subkutánnu udržiavaciu dávku.

Dávkovanie

Ulcerózna kolitída

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 OmvoH 300 mg koncentrát na infúzny roztok).

Udržiavacia dávka

Udržiavacia dávka je 200 mg podávaných subkutánnou injekciou každé 4 týždne po ukončení indukčného podávania. Dávka môže byť podaná buď ako dve 100 mg naplnené injekčné striekačky alebo dve 100 mg naplnené perá, alebo ako jedna 200 mg naplnená injekčná striekačka alebo jedno 200 mg naplnené pero.

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.

Vynechanie dávky

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

Crohnova choroba

Odporúčaný dávkovací režim mirikizumabu má 2 časti.

Indukčná dávka

Indukčná dávka je 900 mg (3 liekovky každá po 300 mg) podaných intravenóznou infúziou trvajúcou najmenej 90 minút v 0., 4. a 8. týždni.

(Pozri časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku pre Omvoh 300 mg koncentrát na infúzny roztok).

Udržiavacia dávka

Udržiavacia dávka je 300 mg (t.j. jedna naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero po 100 mg a jedna naplnená injekčná striekačka alebo naplnené pero po 200 mg) podávaných subkutánnou injekciou každé 4 týždne po ukončení indukčného podávania.

Injekcie sa môžu podať v ľubovoľnom poradí.

U pacientov, u ktorých sa neprejavili žiadne známky terapeutického prínosu do 24. týždňa, je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Vynechanie dávky

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

Osobitné skupiny

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Omvoh sa neskúmal 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 alebo Crohnovej choroby.

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 precitlivenosti

V klinických štúdiách sa zaznamenali reakcie z precitlivenosti. Väčšinou boli mierne až stredne závažné, závažné reakcie boli menej časté (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytne závažná reakcia z precitlivenosti, 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 tuberkulóznou 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.

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík

Ulcerózna kolitída

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

Crohnova choroba

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 300 mg dávke, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Polysorbát

Tento liek obsahuje 0,3 mg/ml polysorbátu 80 v každom pere alebo injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,6 mg pri udržiavacej dávke na liečbu ulceróznej kolitídy a 0,9 mg pri udržiavacej dávke na liečbu Crohnovej choroby. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nevykonali sa žiadne štúdie interakcií.

Súbežné použitie kortikosteroidov alebo perorálnych imunomodulátorov neovplyvnilo bezpečnosť mirikizumabu v klinických štúdiách.

Analýzy farmakokinetických údajov u populácie ukázali, že na klírens mirikizumabu nemalo vplyv súbežné podávanie 5-ASA (kyseliny 5-aminosalicylovej), kortikosteroidov alebo perorálnych imunomodulátorov (azatioprínu, 6-merkaptopurínu, tioguanínu a metotrexátu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom 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 Ovplyvnenie 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 (9,8 %, najčastejšie nazofaryngitída), bolesť hlavy (3,2 %), vyrážka (1,3 %) a reakcie v mieste podania injekcie (10,8 %, 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 precitlivosti 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	veľmi 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, COVID-19, 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 počas udržiavacej liečby mirikizumabom, kde sa mirikizumab podával ako subkutánna injekcia.

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie z precitlivosti súvisiace s infúziou (indukčná liečba)

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

Reakcie v mieste podania injekcie (udržiavacia liečba)

Reakcie v mieste podania injekcie boli hlásené u 10,8 % 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.

Vyššie opísané výsledky boli získané s pôvodnou formuláciou Omvohu. V dvojito zaslepenej, 2-ramennej, randomizovanej, jednodávkovej štúdii s paralelným dizajnom u 60 zdravých jedincov sa porovnávalo 200 mg mirikizumabu (2 injekcie po 100 mg v naplnenej injekčnej striekačke) pôvodnej formulácie s revidovanou formuláciou. Štatisticky významne nižšie skóre bolesti (VAS) bolo zaznamenané pri revidovanej formulácii (12,6) v porovnaní s pôvodnou formuláciou (26,1) 1 minútu po injekcii.

Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)

V prvých 12 týždňoch bolo zvýšenie ALT hlásené u 0,6 % pacientov liečených mirikizumabom. Zvýšenie AST bolo hlásené u 0,4 % 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 a Crohnovej chorobe (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) (2,3 %),

≥ 5-násobok ULN (0,7 %) a ≥ 10-násobok ULN (0,1 %) a AST na ≥ 3-násobok ULN (2,2 %), ≥ 5-násobok ULN (0,8 %) a ≥ 10-násobok ULN (0,1 %) (pozri časť 4.4). Tieto zvýšenia sa pozorovali so súbežným zvýšením celkového bilirubínu, ako aj bez neho.

Imunogenicita

V štúdiách s ulceróznou kolitídou sa až u 23 % pacientov liečených mirikizumabom počas 12 mesiacov liečby 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.

V štúdií s Crohnovou chorobou sa u 12,7 % pacientov liečených mirikizumabom počas 12 mesiacov liečby vytvorili protilátky proti liečivu, z ktorých väčšina mala nízky titer a pozitívny test na neutralizujúcu aktivitu. Nebol zistený žiadny klinicky významný vplyv protilátok proti liečivu na farmakokinetiku alebo účinnosť mirikizumabu.

V štúdiách s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou sa nenašla žiadna súvislosť medzi protilátkami proti mirikizumabu a reakciami z precitlivenosti alebo reakciami na injekciu.

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 vigilancie Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov, 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 skúšaníach 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 v štúdiách fázy 3 s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou. 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 52 týždňov zachovali významne znížené koncentrácie fekálneho kalprotektínu a C-reaktívneho proteínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ulcerózna kolitída

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 ulceróznej 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 placeba v 0., 4. a 8. týždni, s pomerom pridelenia liečby 3:1. Primárny cieľový ukazovateľ v indukčnej štúdii 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 ≥ 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 súběžnú 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 %)°
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 %)°
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 %	---
Klinická odpoveď*³	124	42,2 %	551	63,5 %	21,4 % (10,8 %, 32,0 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	86/171	50,3 %	345/492	70,1 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	35/118	29,7 %	197/361	54,6 %	---
Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení*⁴	62	21,1 %	315	36,3 %	15,4 % (6,3 %, 24,5 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	48/171	28,1 %	226/492	45,9 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	12/118	10,2 %	85/361	23,5 %	---
Symptomatická remisia (4. týždeň)*⁵	38	12,9 %	189	21,8 %	9,2 % (1,4 %, 16,9 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	26/171	15,2 %	120/492	24,4 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	10/118	8,5 %	67/361	18,6 %	---
Symptomatická remisia*⁵	82	27,9 %	395	45,5 %	17,5 % (7,5 %, 27,6 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	57/171	33,3 %	248/492	50,4 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	22/118	18,6 %	139/361	38,5 %	---

Zlepšenie stavu sliznice pri histologicko-endoskopickom vyšetrení*⁶	41	13,9 %	235	27,1 %	13,4 % (5,5 %, 21,4 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	32/171	18,7 %	176/492	35,8 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	8/118	6,8 %	56/361	15,5 %	---
	Placebo n = 294		Mirikizumab i.v. n = 868		Rozdiel medzi spôsobmi liečby a 99,875 % IS
	Priemer LS	Štandardná chyba	Priemer LS	Štandardná chyba	
Závažnosť črevnej urgencie*⁷	-1,63	0,141	-2,59	0,083	-0,95 (-1,47, -0,44)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	-2,08	0,174	-2,72	0,101	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	-0,95	0,227	-2,46	0,126	---

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; i.v. = intravenózne; LS = metóda najmenších štvorcov (*least square*)

- *¹ Klinická remisia sa zakladá na modifikovanom skóre Mayo (MMS) a je definovaná ako: podskóre frekvencie stolice (SF) = 0 alebo 1 s poklesom o ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote, podskóre rektálneho krvácania (RB) = 0, endoskopické podskóre (ES) = 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)
- *² Alternatívna klinická remisia sa zakladá na modifikovanom skóre Mayo (MMS) a je definovaná ako: podskóre frekvencie stolice (SF) = 0 alebo 1, podskóre rektálneho krvácania (RB) = 0, endoskopické podskóre (ES) = 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)
- *³ Klinická odpoveď sa zakladá na MMS a je definovaná ako: pokles MMS o ≥ 2 body a pokles o ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote, pokles podskóre RB o ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote, alebo skóre RB = 0 alebo 1
- *⁴ Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení je definované ako: ES = 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)
- *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 črevnej urgencie (naliehavosti náhleho 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 v 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 %	---
Remisia bez kortikosteroidov*⁴	39	21,8 %	164	44,9 %	21,3 % (13,5 %, 29,1 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	30/114	26,3 %	107/229	46,7 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	9/64	14,1 %	52/128	40,6 %	---
Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení*⁵	52	29,1 %	214	58,6 %	28,5 % (20,2 %, 36,8 %) ^c
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	39/114	34,2 %	143/229	62,4 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	13/64	20,3 %	65/128	50,8 %	---

Remisia sliznice pri histologicko-endoskopickom vyšetrení*⁶	39	21,8 %	158	43,3 %	19,9 % (12,1 %, 27,6 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	30/114	26,3 %	108/229	47,2 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	9/64	14,1 %	46/128	35,9 %	---
Remisia črevnej urgencie*⁷	43/172	25,0 %	144/336	42,9 %	18,1 % (9,8 %, 26,4 %)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	31/108	28,7 %	96/206	46,6 %	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	12/63	19,0 %	43/122	35,2 %	---
	Placebo n = 179		Mirikizumab s.c. n = 365		Rozdiel medzi spôsobi liečby a 95 % IS
	Priemer LS	Štandar dná chyba	Priemer LS	Štandar dná chyba	
Závažnosť črevnej urgencie*⁸	-2,74	0,202	-3,80	0,139	-1,06 (-1,51, -0,61)°
Pacienti nikdy neliečení biologickým liekom ani JAK inhibítorom ^a	-2,69	0,233	-3,82	0,153	---
Pacienti, u ktorých zlyhala ^b aspoň jedna biologická liečba alebo JAK inhibítor ^d	-2,66	0,346	-3,60	0,228	---

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; s.c. = subkutánne; LS = metóda najmenších štvorcov (*least square*)

*^{1, 2} Pozri poznámky k tabuľke 2

*³ Podiel pacientov, ktorí boli v klinickej remisii v 40. týždni spomedzi pacientov v klinickej remisii v 12. týždni, s klinickou remisiou definovanou ako: podskóre frekvencie stolice (SF) = 0 alebo SF = 1 s poklesom ≥ 1 bod oproti východiskovej hodnote pri indukčnom podávaní, podskóre rektálneho krvácania (RB) = 0, endoskopické podskóre (ES) = 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)

*⁴ Remisia bez kortikosteroidov a bez chirurgického zákroku definovaná ako: klinická remisia v 40. týždni, symptomatická remisia v 28. týždni, žiadne použitie kortikosteroidov počas ≥ 12 týždňov pred 40. týždňom

*⁵ Zlepšenie pri endoskopickom vyšetrení definované ako: ES = 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)

*⁶ Remisia sliznice pri histologicko-endoskopickom vyšetrení definovaná ako dosiahnutie súčasne:
1. histologická remisia definovaná ako Geboesovo podskóre 0 pre stupne: 2b (neutrofilny lamina propria), 3 (neutrofilny v epiteli), 4 (deštrukcia krypt), 5 (erózia alebo ulcerácia)
a 2. endoskopické skóre Mayo 0 alebo 1 (okrem krehkosti-friability)

*⁷ Hodnota 0 alebo 1 na číselnej hodnotiacej stupnici (Numeric Rating Scale, NRS) u pacientov s východiskovou hodnotou črevnej urgencie na NRS ≥ 3 v LUCENT-1

*⁸ Zmena skóre črevnej urgencie na NRS oproti východiskovej hodnote

- a) Ďalší 1 pacient, ktorý dostával placebo a 8 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.

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 ≥ 2 body a pokles $\geq 30\%$ oproti východiskovej hodnote, ako aj pokles podskóre RB ≥ 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 črevnej urgencie sa u pacientov liečených mirikizumabom pozorovalo už v 2. týždni v LUCENT-1. Pacienti, ktorí dostávali mirikizumab, dosiahli významnú remisiu črevnej urgencie 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.

Crohnova choroba

Účinnosť a bezpečnosť mirikizumabu sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom a aktívnou liečbou kontrolovanej klinickej štúdií VIVID-1 s treat-through dizajnom (štúdia s kontinuálnou liečbou, bez randomizovaného prerušenia/ukončenia skúšaného lieku) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, s nedostatočnou odpoveďou na kortikosteroidy, imunomodulátory (napr. azatioprín, 6-merkaptopurín) alebo biologickú liečbu (napr. antagonistu TNF α alebo antagonistu integrínového receptora). Táto štúdia zahŕňala 12 týždňové indukčné obdobie s intravenóznou infúznou liečbou mirikizumabom, po ktorom nasledovalo 40 týždňové udržiavacie obdobie so subkutánnou injekčnou liečbou. Táto štúdia zahŕňala aj rameno s komparátorom ustekinumabom v indukčnom aj udržiavacom období.

VIVID-1

V štúdií VIVID-1 sa účinnosť hodnotila u 1065 pacientov, ktorí boli randomizovaní v pomere 6:3:2 na podávanie mirikizumabu 900 mg intravenóznou infúziou (i.v.) v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka 300 mg subkutánnou injekciou (s.c.) v 12. týždni a následne každé 4 týždne (Q4W) počas 40 týždňov, ustekinumabom približne 6 mg/kg i.v. podaním v 0. týždni, po ktorom nasledovalo 90 mg podaných s.c. každých 8 týždňov (Q8W) počínajúc 8. týždňom, alebo placebom. Pacienti, ktorí boli na začiatku štúdie randomizovaní na placebo a dosiahli klinickú odpoveď podľa výsledku hláseného pacientom (*Patient-Reported Outcome*, PRO) v 12. týždni (definované ako aspoň 30 % zníženie frekvencie stolice (*stool frequency*, SF) a/alebo bolesti brucha (*abdominal pain*, AP), pričom ani jedno skóre nebolo horšie ako východisková hodnota), zostali na placebe. Pacienti, ktorí boli na začiatku štúdie randomizovaní na placebo, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď podľa PRO v 12. týždni, dostali 900 mg mirikizumabu i.v. infúziou v 12. týždni, 16. týždni a 20. týždni, po ktorých nasledovala udržiavacia dávka 300 mg s.c. Q4W od 24. týždňa do 48. týždňa.

Aktivita ochorenia na začiatku štúdie bola hodnotená na základe: neváženého denného priemeru SF (1), neváženého denného priemeru AP (v rozsahu od 0 do 3) (2) a jednoduchého endoskopického skóre pre Crohnovu chorobu (*Simple Endoscopic Score for Crohn's disease*, SES-CD) (v rozsahu od 0 do 56) (3).

Stredne ťažká až ťažká aktívna CD bola definovaná ako SF \geq 4 a/alebo AP \geq 2 a SES-CD \geq 7 (centrálne hodnotené) u pacientov s ochorením ileo-kolonického typu a izolovaným postihnutím

hrubého čreva alebo ≥ 4 u pacientov s izolovaným postihnutím ilea. Na začiatku štúdie mali pacienti medián SF 6, AP 2 a SES-CD 12.

Priemerný vek pacientov bol 36 rokov (rozsah 18 až 76 rokov); 45 % boli ženy; 72 % tvorili belosi, 25 % aziati, 2 % černosi a 1 % iná rasa. Pacienti mohli užívať stabilné dávky kortikosteroidov, imunomodulátorov (napr. 6-merkaptopurín, azatioprín alebo metotrexát) a/alebo aminosalicylátov. Na začiatku štúdie užívalo 31 % pacientov perorálne kortikosteroidy, 27 % užívalo imunomodulátory a 44 % užívalo aminosalicyláty.

Na začiatku štúdie malo 49 % pacientov stratu odpovede, nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden či viac biologických liekov (zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby); 46 % pacientov zlyhalo na liečbe inhibítormi TNF α a 11 % zlyhalo na liečbe vedolizumabom.

Dva primárne ciele štúdie VIVID-1 boli: klinická odpoveď podľa PRO v 12. týždni a endoskopická odpoveď v 52. týždni v porovnaní s placebom (1) a klinická odpoveď podľa PRO v 12. týždni a klinická remisia podľa indexu aktivity Crohnovej choroby (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) v 52. týždni (2); výsledky oboch primárnych cieľov a hlavných sekundárnych cieľov v 52. týždni v porovnaní s placebom sú uvedené v tabuľke 4.

Hlavné sekundárne ciele v 12. týždni v porovnaní s placebom sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 4. Podiel pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dosiahli ciele účinnosti v štúdiu VIVID-1 v 52. týždni

	Placebo n = 199		Mirikizumab 300 mg s.c. injekcia ^a n = 579		Rozdiel oproti placebu ^b (99,5 % IS)
	n	%	n	%	
Primárne ciele					
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a endoskopická odpoveď^d v 52. týždni.	18/199	9 %	220/579	38 %	29 % ^e (21 %, 37 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	12/102	12 %	117/298	39 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	6/97	6 %	103/281	37 %	
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a klinická remisia podľa CDAI^g v 52. týždni.	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %, 36 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	27/102	27 %	141/298	47 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	12/97	12 %	122/281	43 %	
Ďalšie ciele					
Endoskopická odpoveď^d v 52. týždni.	18/199 ^h	9 %	280/579	48 %	39 % ^e (31 %, 47 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	12/102 ^h	12 %	154/298	52 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	6/97 ^h	6 %	126/281	45 %	
Klinická remisia podľa CDAI^h v 52. týždni.	39/199 ^h	20 %	313/579	54 %	35 % ^e (25 %, 44 %)
Bez predchádzajúceho zlyhania biologickej liečby	27/102 ^h	27 %	169/298	57 %	
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	12/97 ^h	12 %	144/281	51 %	
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a klinická remisia podľa PROⁱ v 52. týždni.	39/199	20 %	263/579	45 %	26 % ^e (16 %, 36 %)
Klinická odpoveď podľa PRO^c 12. týždni a endoskopická remisia^j v 52. týždni.	8/199	4 %	136/579	24 %	19 % ^e (13 %, 26 %)
Klinická odpoveď podľa PRO^c v 12. týždni a klinická remisia bez kortikosteroidov podľa CDAI^{g, k} v 52. týždni.	37/199	19 %	253/579	44 %	25 % ^e (15 %, 35 %)

Skratky: AP = bolesť brucha; CDAI = index aktivity Crohnovej choroby; IS = interval spoľahlivosti; PRO = 2 položky hodnotené pacientom z CDAI (SF a AP); SES-CD = jednoduché endoskopické skóre pre Crohnovu chorobu; SF = frekvencia stolice.

- a Po podaní mirikizumabu 900 mg i.v. infúziou v 0., 4. a 8. týždni, pacienti dostali mirikizumab 300 mg s.c. injekciou v 12. týždni a následne každé 4 týždne počas ďalších 40 týždňov.
- b Pre binárne ciele bol upravený rozdiel v liečbe založený na Cochran-Mantel-Haenszelovej metóde upravenej o východiskové kovarianty.
- c Klinická odpoveď podľa PRO je definovaná ako zníženie SF a/alebo AP minimálne o 30 % a ani jeden z týchto ukazovateľov nie je horší ako východisková hodnota.
- d Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zníženie celkového skóre SES-CD oproti východiskovej hodnote na základe centrálného hodnotenia.
- e $p < 0,000001$
- f Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby zahŕňa stratu odpovede, nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac biologických liekov (napr. antagonistu TNF α alebo antagonistu integrínového receptora).
- g Klinická remisia podľa CDAI je definovaná ako celkové skóre CDAI < 150.
- h Vzorka pacientov na placebe zahŕňa všetkých pacientov randomizovaných na placebo na začiatku štúdie. Pacienti na placebe, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď podľa PRO v 12. týždni, boli považovaní za non-respondérov v 52. týždni.

- i Klinická remisia podľa PRO je definovaná ako SF ≤ 3 a nie horšie ako východisková hodnota (podľa Bristol Stool Scale kategória 6 alebo 7) a AP ≤ 1 a nie horšie ako východisková hodnota.
- j Endoskopická remisia je definovaná ako celkové skóre SES-CD ≤ 4 , s minimálne 2-bodovým znížením oproti východiskovej hodnote a žiadnym podskóre > 1 v žiadnej z jednotlivých premenných, na základe centrálného hodnotenia.
- k Ako pacienti bez kortikosteroidov sú definovaní pacienti, ktorí boli bez kortikosteroidov od 40. do 52. týždňa.

Remisia črevnej urgencie

Remisia črevnej urgencie bola hodnotená počas štúdie VIVID-1 pomocou numerickej hodnotiacej stupnice urgencie (*numeric rating scale*, NRS) v rozsahu od 0 do 10. Väčší podiel pacientov s východiskovým týždenným priemerným skóre urgencie NRS ≥ 3 liečených mirikizumabom, dosiahol klinickú odpoveď podľa PRO v 12. týždni a priemerné týždenné skóre urgencie NRS ≤ 2 v 52. týždni v porovnaní s placebom (33 % oproti 11 %).

Tabuľka 5. Podiel pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dosiahli ciele účinnosti v štúdiu VIVID-1 v 12. týždni

Cieľový ukazovateľ	Placebo n=199		Mirikizumab 900 mg i.v. infúzia ^a n=579		Rozdiel oproti placebu ^b (99.5% CI)
	n	%	n	%	
Klinická odpoveď podľa (PRO) ^c	103/199	52 %	409/579	71 %	19 % ^e (8 %, 30 %)
Klinická remisia podľa CDAI ^g	50/199	25 %	218/579	38 %	12 % ^f (2 %, 23 %)
Endoskopická odpoveď ^d	25/199	13 %	188/579	32 %	20 % ^e (11 %, 28 %)
Endoskopická remisia ^j	14/199	7 %	102/579	18 %	11 % ^f (4 %, 17 %)
Zmena FACIT-fatigue oproti východiskovej hodnote ^h	LS priemer	SE	LS priemer	SE	
	2,6	0,61	5,9	0,36	3,2 ^f (1,2; 5,2)

Skratky: FACIT-fatigue = (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) Funkčné hodnotenie terapie chronických ochorení – únava; LS priemer = priemer najmenších štvorcov; SE = Štandardná chyba; ostatné pozri tabuľka 4 vyššie.

a týždne 0, 4, 8

b pozri tabuľka 4. Tiež pozri poznámku h nižšie.

c, d, e, g, j pozri tabuľka 4

f p-hodnota $< 0,005$

h Pre zmenu FACIT-fatigue oproti východiskovej hodnote boli LS priemer a rozdiel medzi liečbami založené na modeli ANCOVA upravenom o východiskovú hodnotu FACIT-fatigue a ďalšie kovarianty. Na začiatku štúdie boli priemerné hodnoty FACIT-fatigue podobné medzi liečebnými skupinami a pohybovali sa v rozmedzí 32,3–31,5.

Zlepšenie klinickej remisie podľa CDAI bolo pozorované už v 4. týždni u väčšieho podielu pacientov liečených mirikizumabom v porovnaní s placebom.

Zníženie bolesti brucha bolo pozorované už v 4. týždni a zníženie frekvencie stolice už v 6. týždni u pacientov liečených mirikizumabom v porovnaní s placebom.

Účinnosť a bezpečnostný profil mirikizumabu boli konzistentné naprieč podskupinami, t. j. vek, pohlavie, telesná hmotnosť, závažnosť aktivity ochorenia na začiatku liečby a región. Veľkosť účinku sa môže líšiť.

Rameno štúdie s aktívnym komparátorom

V 52. týždni mirikizumab preukázal non-inferioritu (prednastavená hranica -10 %) voči ustekinumabu v klinickej remisii podľa CDAI (mirikizumab 54 %, ustekinumab 48 %). Superiorita

nad ustekinumabom v endoskopickej odpovedi v 52. týždni nebola dosiahnutá (mirikizumab 48 %, ustekinumab 46 %).

Histologický výsledok

44 % pacientov liečených mirikizumabom dosiahlo vo všetkých piatich črevných segmentoch kompozitný ukazovateľ klinickej odpovede podľa PRO v 12. týždni a histologickej odpovede v 52. týždni, v porovnaní s 16 % pacientov na placebo. Histologickú odpoveď v 52. týždni dosiahlo 58 % pacientov s mirikizumabom, v porovnaní s 49 % pacientov s ustekinumabom.

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V 12. týždni bola zmena v skóre v dotazníku pre zápalové ochorenia čriev (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) 36,9 pre mirikizumab a 17,4 pre placebo; odpoveď a remisia podľa IBDQ boli dosiahnuté u 69 % a 52 % pacientov liečených mirikizumabom v porovnaní s 45 % a 28 % u pacientov na placebo v uvedenom poradí. Tieto zlepšenia pretrvávali aj v 52. týždni.

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 a Crohnovej choroby (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.

Expozícia

Ulcerózna kolitída

Priemerné hodnoty (variačný koeficient v %) 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 µg/ml (22,7 %) a 538 µg*deň/ml (34,4 %) v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC po udržiavacom podávaní (200 mg podaných každé 4 týždne subkutánnou injekciou) boli 10,1 µg/ml (52,1 %) a 160 µg*deň/ml (57,6 %) v uvedenom poradí.

Crohnova choroba

Priemerné hodnoty (variačný koeficient v %) C_{max} a plochy pod krivkou (AUC) po indukčnom podávaní (900 mg podaných každé 4 týždne intravenóznou infúziou) pacientom s Crohnovou chorobou boli 332 µg/ml (20,6 %) a 1820 µg*deň/ml (38,1 %) v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty (CV %) C_{max} a AUC po udržiavacom podávaní (300 mg podaných každé 4 týždne subkutánnou injekciou) boli 13,6 µg/ml (48,1 %) a 220 µg*deň/ml (55,9 %) v uvedenom poradí.

Absorpcia

Po subkutánnom podaní mirikizumabu pri ulceróznej kolitíde bol medián (rozsah) T_{max} 5 (3,08 – 6,75) dní po podaní a geometrický priemer (CV %) absolútnej biologickej dostupnosti bol 44 % (34 %).

Po subkutánnom podaní mirikizumabu pri Crohnovej chorobe bol medián (rozsah) T_{max} 5 (3 až 6,83) dní po podaní a geometrický priemer (CV %) absolútnej biologickej dostupnosti bol 36,3 % (31 %).

Miesto podania injekcie nemalo významný vplyv na absorpciu mirikizumabu.

Distribúcia

Geometrický priemer celkového distribučného objemu bol 4,83 l (21 %) u pacientov s ulceróznou kolitídou a 4,40 l (14 %) u pacientov s Crohnovou chorobou

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 geometrický priemer (CV %) klírensu 0,0229 l/hod (34 %) a geometrický priemer polčasu je približne 9,3 dní (40 %) u pacientov s ulceróznou kolitídou. Geometrický priemer (CV %) klírensu 0,0202 l/hod (38 %) a geometrický priemer (CV %) polčasu je približne 9,3 dní (26 %) u pacientov s Crohnovou chorobou. 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 Crohnovou chorobou, 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.

U pacientov s ulceróznou kolitídou 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.

U pacientov s Crohnovou chorobou analýza farmakokinetiky u populácie ukázala, že klírens kreatinínu (rozmedzie od 26,5 do 269 ml/min) alebo celkový bilirubín (rozmedzie od 1,5 do 36 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

Nevykonali 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 20-násobok udržiavacej dávky u ľudí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
histidínum-chlorid
chlorid sodný
manitol (E 421)
polysorbát 80 (E 433)
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.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia na liečbu ulceróznej kolitídy

Omvoň 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

1 ml roztoku v injekčnej striekačke z číreho skla typu I.
Striekačka je vložená do jednorazovej jednodávkovej injekčnej striekačky s piestom z brómbutylovej gummy.

Veľkosť balenia:

- balenie obsahujúce 2 naplnené injekčné striekačky
- multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Omvoň 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

1 ml roztoku v injekčnej striekačke z číreho skla typu I.
Striekačka je vložená do jednorazového jednodávkového pera s piestom z brómbutylovej gummy.

Veľkosť balenia:

- balenie obsahujúce 2 naplnené perá
- multibalenie obsahujúce 4 (2 balenia po 2) naplnené perá
- multibalenie obsahujúce 6 (3 balenia po 2) naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Omvoň 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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

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

Veľkosť balenia:

- balenie obsahujúce 1 naplnenú injekčnú striekačku
- multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Omvoň 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

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

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

Veľkosť balenia:

- balenie obsahujúce 1 naplnené pero
- multibalenie obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Balenia na liečbu Crohnovej choroby:

Omvoň 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a Omvoň 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Naplnená striekačka s 1 ml a 2 ml roztoku v injekčnej striekačke z číreho skla typu I.

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

Veľkosť balenia:

- balenie obsahujúce 2 naplnené injekčné striekačky (jedna 100 mg naplnená injekčná striekačka a jedna 200 mg naplnená injekčná striekačka)
- multibalenie obsahujúce 6 naplnených injekčných striekačiek (3 balenia s jednou 100 mg naplnenou injekčnou striekačkou a jednou 200 mg naplnenou injekčnou striekačkou).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Omvoň 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere a 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Naplnené pero s 1 ml a 2 ml roztoku v injekčnej striekačke z číreho skla typu I.

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

Veľkosť balenia:

- balenie obsahujúce 2 naplnené perá (jedno 100 mg naplnené pero a jedno 200 mg naplnené pero)

- multibalenie obsahujúce 6 naplnených pier (3 balenia po jednom 100 mg naplnenom pere a jednom 200 mg naplnenom pere).

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 REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Omvoh 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/23/1736/002
EU/1/23/1736/003

Omvoh 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/23/1736/004
EU/1/23/1736/005
EU/1/23/1736/006

Omvoh 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke a Omvoh 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/23/1736/007
EU/1/23/1736/008

Omvoh 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere a Omvoh 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/23/1736/009
EU/1/23/1736/010

Omvoh 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/23/1736/012
EU/1/23/1736/013

Omvoľ 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/23/1736/014

EU/1/23/1736/015

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12. januára 2026

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