

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emgality 120 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 120 mg galkanezumabu w 1 ml roztworu.

Galkanezumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór jest przejrzysty, bezbarwny lub jasnożółty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Emgality jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu migreny.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 120 mg galkanezumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg.

Pacjentów należy poinstruować, aby pominiętą dawkę wstrzyknęli możliwie najszybciej, a następnie powrócili do dawkowania raz w miesiącu.

Korzyści leczenia należy ocenić w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Decyzję dotyczącą kontynuacji leczenia należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u osób w wieku ≥ 65 lat. Modyfikacja dawki nie jest wymagana, ponieważ wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę galkanezumabu.

Zaburzenia czynności nerek/zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności galkanezumabu u dzieci w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Nie ma odpowiedniego zastosowania galkanezumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat w profilaktyce migreny.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia galkanezumabu, przestrzegając instrukcji użycia. Galkanezumab należy wstrzykiwać podskórnie w powłoki jamy brzusznej, udo, tylną powierzchnię górnej części ramienia lub w okolicy pośladków. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać galkanezumab, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Szczegółowa instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikacja produktów

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z pewnymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego (patrz punkt 5.1). Nie ma dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u tych pacjentów.

Ciężka nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości obejmujące przypadki anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki (patrz punkt 4.8). Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w pierwszym dniu po podaniu galkanezumabu, chociaż zgłaszano również takie przypadki, które rozwinęły się z opóźnieniem (po upływie 1 dnia do 4 tygodni po podaniu). Niekiedy reakcje nadwrażliwości utrzymywały się dłużej. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie przerwać stosowanie galkanezumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.3). Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia opóźnionej reakcji nadwrażliwości i poinstruować, aby skontaktowali się z lekarzem.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 120 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie właściwości galkanezumabu nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Liczba danych dotyczących stosowania galkanezumabu u kobiet w ciąży jest ograniczona. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że ludzka immunoglobulina (IgG) przechodzi przez barierę łożyskową. Jako środek ostrożności, najlepiej unikać stosowania galkanezumabu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy galkanezumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo natomiast, że ludzka IgG jest wydzielana do pokarmu kobiecego w ciągu pierwszych dni po porodzie, ale wkrótce po tym jej wydzielanie się zmniejsza, a stężenie jest niskie. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowląt karmionych piersią w tym krótkim okresie. Później stosowanie galkanezumabu w okresie karmienia piersią można rozważyć tylko, gdy jest to konieczne ze względów klinicznych.

Płodność

Nie oceniano wpływu galkanezumabu na płodność u ludzi. Badania płodności u zwierząt nie wykazują szkodliwego wpływu na płodność osobników płci męskiej ani żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Galkanezumab może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu galkanezumabu mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach wspierających proces dopuszczenia do obrotu galkanezumabu dotyczących profilaktyki migreny galkanezumab przyjmowało ponad 2500 pacjentów. W badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, galkanezumab przyjmowało ponad 1400 pacjentów. 279 pacjentów stosowało lek przez 12 miesięcy.

Niepożądane działania zgłaszane po zastosowaniu produktu w dawce 120 mg i 240 mg w badaniach klinicznych dotyczących migreny to: ból w miejscu wstrzyknięcia (10,1%/11,6%), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (9,9%/14,5%), zawroty głowy (0,7%/1,2%), zaparcie (1,0%/1,5%), świąd (0,7%/1,2%) i pokrzywka (0,3%/0,1%). Większość reakcji miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. W tych badaniach z powodu działań niepożądanych z leczenia zrezygnowało mniej niż 2,5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Przybliżona częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka	Pokrzywka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia Odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^a			

^a Najczęściej zgłaszane reakcje ($\geq 1\%$): odczyn w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból lub odczyny w miejscu wstrzyknięcia

Większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a z powodu wystąpienia odczynu w miejscu wstrzyknięcia zrezygnowało z leczenia mniej niż 0,5% pacjentów otrzymujących galkanezumab w badaniach fazy 3. Większość przypadków odczynu w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano w 1 dniu po iniekcji, a dolegliwości ustępowały średnio w ciągu 5 dni. U 86% pacjentów zgłaszających ból w miejscu wstrzyknięcia reakcja ta wystąpiła w ciągu 1 godziny po iniekcji i ustąpiła średnio w ciągu 1 dnia. U jednego procenta pacjentów otrzymujących galkanezumab podczas badań fazy 3. wystąpił silny ból w miejscu wstrzyknięcia.

Pokrzywka

Chociaż pokrzywka występowała niezbyt często, w badaniach klinicznych z zastosowaniem galkanezumabu zgłaszano ciężkie przypadki pokrzywki.

Immunogenność

W badaniach klinicznych częstość przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwelekowych w fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosiła 4,8% u pacjentów otrzymujących galkanezumab raz w miesiącu (u wszystkich poza jednym pacjentem wykazano działanie neutralizujące w testach *in vitro*). W okresie 12 miesięcy leczenia przeciwciała przeciwelekowe pojawiły się u maksymalnie 12,5% pacjentów leczonych galkanezumabem. W większości przypadków miano przeciwciał było niskie, a w testach *in vitro* wykazano działanie neutralizujące. Jednak obecność przeciwciał przeciwelekowych nie wpłynęła na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania galkanezumabu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

U ludzi podawano podskórnie dawki dochodzące do 600 mg i nie odnotowano objawów toksyczności wymagających zmniejszenia dawki. W razie przedawkowania zaleca się obserwację pacjenta pod kątem występowania przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP), kod ATC: N02CD02

Mechanizm działania

Galkanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG4, które wiąże się z peptydem związanym z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP), przez co uniemożliwia jego biologiczne działanie. Zwiększone stężenia CGRP we krwi kojarzone są z napadami migreny. Galkanezumab wiąże się z CGRP z wysokim powinowactwem ($K_D = 31$ pM) i wysoką swoistością (>10 000-krotnie większą w porównaniu z podobnymi peptydami - adrenomeduliną, amyliną, kalcytoniną i intermedyną).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo galkanezumabu oceniano w 3 randomizowanych badaniach fazy 3., prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów (N = 2886). Do 2 badań dotyczących migreny epizodycznej (EVOLVE-1 i EVOLVE-2) włączono pacjentów spełniających określone w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD) kryteria diagnostyczne migreny z aurą lub bez aury, u których migrenowe bóle głowy występowały przez 4-14 dni w miesiącu. Do badania dotyczącego migreny przewlekłej (REGAIN) włączono pacjentów spełniających kryteria ICHD dla migreny przewlekłej, u których przez ≥ 15 dni w miesiącu występowały bóle głowy i przynajmniej 8 z nich miało cechy migreny. Z badań klinicznych galkanezumabu wykluczono pacjentów z przebytymi niedawno ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi (w tym po zawale mięśnia sercowego, z niestabilną dławicą piersiową, po operacji pomostowania tętnic wieńcowych [CABG], po udarze mózgu, z zakrzepicą żył głębokich [DVT]) i (lub) osoby, u których stwierdzono poważne ryzyko sercowo-naczyniowe. Z badania wykluczono również pacjentów w wieku >65 lat.

Pacjenci otrzymywali placebo, galkanezumab w dawce 120 mg na miesiąc (z początkową dawką nasycającą w pierwszym miesiącu wynoszącą 240 mg) lub galkanezumab w dawce 240 mg na miesiąc i mogli stosować lek doraźnie w razie napadu migreny. W tych 3 badaniach uczestniczyły głównie kobiety (>83%), w wieku średnio 41 lat, chorujące na migrenę średnio od 20 do 21 lat. U około jednej trzeciej pacjentów uczestniczących w tych badaniach stwierdzono niepowodzenie (brak skuteczności) przynajmniej 1 wcześniejszego leczenia profilaktycznego migreny, a u około 16% pacjentów stwierdzono niepowodzenie przynajmniej 2 wcześniejszych terapii stosowanych w ramach profilaktyki migreny.

We wszystkich 3 badaniach pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności była średnia zmiana liczby dni z migrenowymi bólami głowy (MHD, ang. *migraine headache days*) w miesiącu w stosunku do liczby wyjściowej. Odsetek odpowiedzi na leczenie to średni odsetek pacjentów spełniających określone wymagania dotyczące progowej miesięcznej liczby dni z migrenowymi

bólami głowy ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100%) w całym okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby. Wpływ migreny na funkcjonowanie oceniano na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych (ang. Role Function-Restrictive) kwestionariusza oceny jakości życia właściwego dla migreny (ang. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, MSQ) w wersji 2.1 oraz przy użyciu kwestionariusza MIDAS (ang. *Migraine Disability Assessment*, MIDAS). Kwestionariusz MSQ służy do oceny wpływu migreny na pracę lub wykonywanie codziennych czynności, relacje z rodziną i znajomymi, czas wolny, produktywność, koncentrację, energię i zmęczenie. Wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 100, przy czym wyższy wynik oznacza mniejsze zaburzenie, to znaczy mniej ograniczeń dotyczących możliwości wykonywania codziennych czynności. W przypadku kwestionariusza MIDAS wyższy wynik oznacza większe upośledzenie. Wyjściowy wynik oceny upośledzenia sprawności z powodu migreny odzwierciedlał ciężką, związaną z migreną, niesprawność pacjentów w badaniach EVOLVE-1 i EVOLVE-2 (średnio 33,1) oraz bardzo ciężką niesprawność pacjentów (średnio 67,2) w badaniu REGAIN.

Migrena epizodyczna

Badania EVOLVE-1 i EVOLVE-2 obejmowały trwający 6 miesięcy okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Fazę leczenia metodą podwójnie ślepej próby ukończyło od 82,8% do 87,7% pacjentów otrzymujących galkanezumab.

W grupach leczonych galkanezumabem podawanym w dawce 120 mg i 240 mg wykazano statystycznie istotną i znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, ocenianą jako średnią zmianę liczby dni w miesiącu z migrenowymi bólami głowy (patrz Tabela 2). W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u pacjentów leczonych galkanezumabem przyjmujących doraźnie lek przeciwmigrenowy, odsetek odpowiedzi na leczenie był większy a średnia miesięczna liczba dni z migrenowymi bólami głowy była mniejsza. Poprawa funkcjonowania (oceniana na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ) była od pierwszego miesiąca większa w grupie pacjentów leczonych galkanezumabem niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Istotną klinicznie poprawę funkcjonowania wykazano u większej liczby pacjentów leczonych galkanezumabem (odsetek osób odpowiadających na leczenie ustalony na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Przyjmowanie galkanezumabu wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem upośledzenia sprawności w porównaniu z placebo.

W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u pacjentów leczonych galkanezumabem w dawce 120 mg lub 240 mg, średnia miesięczna liczba dni z migrenowymi bólami głowy zmniejszyła się znacząco więcej w stosunku do liczby wyjściowej w pierwszym miesiącu i we wszystkich następnych miesiącach, aż do miesiąca 6. (patrz rycina 1). Ponadto w miesiącu 1. w grupie pacjentów leczonych galkanezumabem (dawka nasycająca 240 mg) w pierwszym tygodniu i w każdym następnym tygodniu wykazano istotnie mniej dni z migrenowymi bólami głowy niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Rycina 1. Zmniejszenie z upływem czasu miesięcznej liczby dni z migrenowymi bólami głowy w badaniach EVOLVE-1 i EVOLVE-2

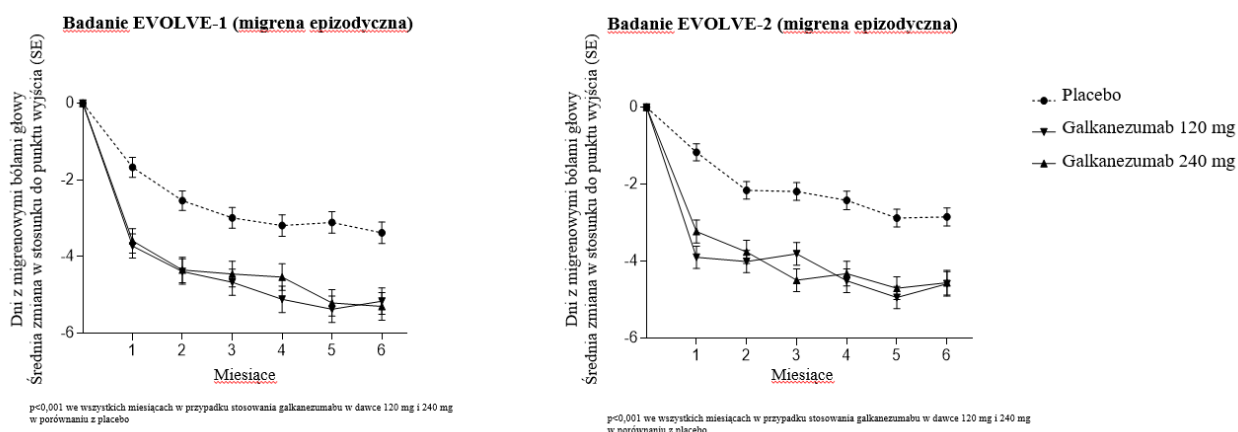


Tabela 2. Parametry skuteczności i rezultaty leczenia zgłaszane przez pacjentów

	EVOLVE 1 – Migrena epizodyczna			EVOLVE 2 - Migrena epizodyczna		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N=210	N=208	N=425	N=226	N=220	N=450
Parametry skuteczności^a						
MHD						
Wartość wyjściowa	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Średnia zmiana	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
różnica między schematami leczenia	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
CI _{95%}	(-2,48, -1,37)	(-2,31, -1,20)		(-2,55, -1,48)	(-2,44, -1,36)	
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Pacjenci z odpowiedzią						
≥50% MHD						
Odsetek, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Pacjenci z odpowiedzią						
≥75% MHD						
Odsetek, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Pacjenci z odpowiedzią						
100% MHD						
Odsetek, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Liczba dni z migrenowymi bólami głowy (MHD) z doraźnym użyciem leków przeciwmigrenowych						
Wartość wyjściowa	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Średnia zmiana	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Różnica między schematami leczenia	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
CI _{95%}	(-2,28, -1,33)	(-2,09, -1,14)		(-2,29, -1,36)	(-2,25, -1,31)	
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	

Rezultaty leczenia zgłaszane przez pacjentów						
wynik uzyskany w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ^b						
N	189	184	377	213	210	396
Wartość wyjściowa	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Średnia zmiana	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Różnica między schematami leczenia	7,74	7,40		8,82	7,39	
CI _{95%}	(5,20; 10,28)	(4,83; 9,97)		(6,33; 11,31)	(4,88; 9,90)	
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Pacjenci z odpowiedzią ocenianą na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ^c						
N	189	184	377	213	210	396
Odsetek, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
Wartość p	<0,001 ^f	<0,001 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	
Całkowity wynik MIDAS^e						
N	177	170	345	202	194	374
Wartość wyjściowa	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Średnia zmiana	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Różnica między schematami leczenia	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
CI _{95%}	(-9,45; -3,13)	(-8,39; -1,98)		(-12,61; -5,69)	(-11,71; -4,72)	
Wartość p	<0,001 ^f	0,002 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	

N = liczba pacjentów; CI_{95%} = 95% przedział ufności.

^aParametry skuteczności oceniano w okresie od 1. do 6. miesiąca.

^bOcena w okresie od 4. do 6. miesiąca.

^cZdefiniowany jako odsetek osób, u których uzyskano poprawę średnio o ≥ 25 punktów w miesiącach 4-6 w przypadku migreny epizodycznej.

^dIstotne statystycznie po dostosowaniu uwzględniającym wielokrotne porównania.

^eOcena w miesiącu 6.

^fBez dostosowania uwzględniającego wielokrotne porównania.

Według skumulowanych danych pochodzących z badań EVOLVE-1 i EVOLVE-2 u pacjentów, u których przynajmniej jedna terapia stosowana w ramach profilaktyki migreny się nie powiodła (brak skuteczności), różnica między schematami leczenia dotycząca zmniejszenia średniej miesięcznej liczby dni z migrenowymi bólami głowy wyniosła -2,69 dnia ($p < 0,001$), w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 120 mg i placebo, oraz -2,78 dnia ($p < 0,001$) w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 240 mg i placebo. U pacjentów, u których nie powiodły się co najmniej dwie terapie stosowane w ramach profilaktyki migreny, różnica między schematami leczenia wyniosła -2,64 dnia ($p < 0,001$) w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 120 mg i placebo oraz -3,04 dnia ($p < 0,001$) w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 240 mg i placebo.

Migrena przewlekła

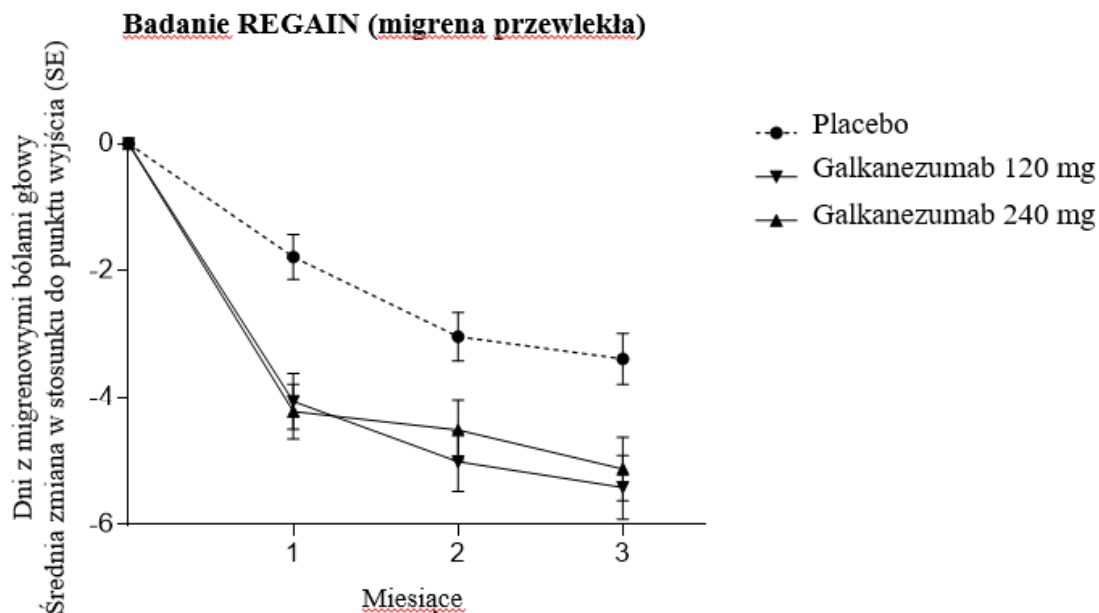
W badaniu REGAIN uwzględniono trwający 3 miesiące okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, a po nim trwające 9 miesięcy otwarte badanie przedłużające. Około 15% pacjentów stosowało jednocześnie dozwolony w protokole topiramet lub

propranolol w ramach profilaktyki migreny. Fazę leczenia metodą podwójnie ślepej próby ukończyło 95,3% pacjentów otrzymujących galkanezumab.

W grupach leczonych galkanezumabem podawanym w dawce 120 mg i 240 mg wykazano statystycznie istotną i znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo, wyrażoną jako średnią zmianę liczby dni w miesiącu z migrenowymi bólami głowy (MHD) (patrz Tabela 3). W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u pacjentów leczonych galkanezumabem przyjmujących doraźnie lek przeciwmigrenowy, odsetek odpowiedzi na leczenie był większy a średnia miesięczna liczba dni z migrenowymi bólami głowy była mniejsza. Poprawa funkcjonowania (oceniana na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ) od pierwszego miesiąca była większa w grupie pacjentów leczonych galkanezumabem niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Istotną klinicznie poprawę funkcjonowania wykazano u większej liczby pacjentów leczonych galkanezumabem (odsetek osób odpowiadających na leczenie ustalony na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Przyjmowanie galkanezumabu w dawce 120 mg wiązało się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem upośledzenia sprawności w porównaniu z placebo.

W porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u pacjentów leczonych galkanezumabem w dawce 120 mg lub 240 mg średnia miesięczna liczba dni z migrenowymi bólami głowy zmniejszyła się znacząco bardziej w stosunku do liczby wyjściowej w pierwszym miesiącu i we wszystkich następnych miesiącach, aż do miesiąca 3. (patrz Rycina 2). Ponadto w miesiącu 1. w grupie pacjentów leczonych galkanezumabem (dawka nasycająca 240 mg) w pierwszym tygodniu i w każdym następnym tygodniu wykazano istotnie mniej dni z migrenowymi bólami głowy niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Rycina 1 Zmniejszenie z upływem czasu miesięcznej liczby dni z migrenowymi bólami głowy w badaniu REGAIN



$p < 0,001$ we wszystkich miesiącach w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 120 mg i 240 mg w porównaniu z placebo, z wyjątkiem $p = 0,002$ w miesiącu 2. w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 240 mg w porównaniu z placebo

Tabela 3. Parametry skuteczności i rezultaty leczenia zgłaszane przez pacjentów

	REGAIN – migrena przewlekła		
	Emgality		Placebo N=538
	120 mg N=273	240 mg N=274	
<u>Parametry skuteczności</u>^a			
MHD			
Wartość wyjściowa	19,36	19,17	19,55
Średnia zmiana	-4,83	-4,62	-2,74
różnica między schematami leczenia	-2,09	-1,88	
CI _{95%}	(-2,92; -1,26)	(-2,71; -1,05)	
Wartość p	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Pacjenci z odpowiedzią ≥50% MHD			
Odsetek, %	27,6	27,5	15,4
Wartość p	<0,001 ^c	<0,001 ^c	
Pacjenci z odpowiedzią ≥75% MHD			
Odsetek, %	7,0	8,8	4,5
Wartość p	0,031 ^d	<0,001 ^c	
Pacjenci z odpowiedzią 100% MHD			
Odsetek, %	0,7	1,3	0,5
Wartość p	>0,05 ^d	>0,05 ^d	
Liczba dni z migrenowymi bólami głowy (MHD) z doraźnym użyciem leków przeciwmigrenowych			
Wartość wyjściowa	15,12	14,49	15,51
Średnia zmiana	-4,74	-4,25	-2,23
różnica między schematami leczenia	-2,51	-2,01	
CI _{95%}	(-3,27; -1,76)	(-2,77; -1,26)	
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^c	
<u>Rezultaty leczenia zgłaszane przez pacjentów</u>^b			
	-	-	-
Wynik uzyskany w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ			
N	252	253	494
Wartość wyjściowa	39,29	38,93	38,37
Średnia zmiana	21,81	23,05	16,76
różnica między schematami leczenia	5,06	6,29	
CI _{95%}	(2,12; 7,99)	(3,03; 9,55)	
Wartość p	<0,001 ^d	<0,001 ^c	
Pacjenci z odpowiedzią ocenianą na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ			
N	252	253	494
Odsetek, %	64,3	64,8	54,1
Wartość p	0,003 ^e	0,002 ^e	

Całkowity wynik MIDAS			
N	254	258	504
Wartość wyjściowa	62,46	69,17	68,66
Średnia zmiana	-20,27	-17,02	-11,53
różnica między schematami leczenia	-8,74	-5,49	
CI _{95%}	(-16,39; -1,08)	(-13,10; 2,12)	
Wartość p	0,025 ^e	>0,05 ^e	

N = liczba pacjentów; CI_{95%} = 95% przedział ufności.

^aParametry skuteczności oceniano w okresie od 1. do 3. miesiąca.

^bRezultaty leczenia zgłaszane przez pacjentów były oceniane po miesiącu 3. Pacjenci z odpowiedzią ocenianą na podstawie wyniku uzyskanego w części dotyczącej ograniczenia możliwości wypełniania ról społecznych kwestionariusza MSQ byli zdefiniowani jako osoby, u których uzyskano poprawę o $\geq 17,14$ punktu po 3 miesiącach w przypadku migreny przewlekłej.

^cIstotne statystycznie po dostosowaniu uwzględniającym wielokrotne porównania.

^dNieistotne statystycznie po dostosowaniu uwzględniającym wielokrotne porównania.

^eBez dostosowania uwzględniającego wielokrotne porównania.

U pacjentów, u których przynajmniej jedna terapia stosowana w ramach profilaktyki migreny się nie powiodła (brak skuteczności), różnica między schematami leczenia dotycząca zmniejszenia średniej miesięcznej liczby dni z migrenowymi bólami głowy wyniosła -3,54 dnia ($p < 0,001$), w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 120 mg i placebo, oraz -1,37 dnia ($p < 0,05$) w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 240 mg i placebo. U pacjentów, u których nie powiodły się co najmniej dwie terapie stosowane w ramach profilaktyki migreny, różnica między schematami leczenia wyniosła -4,48 dnia ($p < 0,001$), w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 120 mg i placebo, oraz -1,86 dnia ($p < 0,01$) w przypadku stosowania galkanezumabu w dawce 240 mg i placebo.

Sześćdziesiąt cztery procent pacjentów w punkcie wyjścia nadużywało doraźnego leku na ból głowy. U tych pacjentów różnica między galkanezumabem w dawce 120 mg a placebo oraz między galkanezumabem w dawce 240 mg a placebo dotycząca zmniejszenia liczby dni z migrenowymi bólami głowy wynosiła, odpowiednio, -2,53 dnia ($p < 0,001$) i -2,26 dnia ($p < 0,001$).

Długoterminowa skuteczność

Skuteczność utrzymywała się do roku w badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, w którym pacjenci z migreną epizodyczną lub przewlekłą (i średnią wyjściową liczbą dni z migrenowymi bólami głowy wynoszącą 10,6 w miesiącu) otrzymywali galkanezumab w dawce 120 mg miesięcznie (z początkową dawką nasycającą 240 mg podaną w pierwszym miesiącu) lub galkanezumab w dawce 240 mg miesięcznie. Okres leczenia ukończyło 77,8% pacjentów. Całkowita miesięczna liczba dni z migrenowymi bólami głowy uśredniona w fazie leczenia zmniejszyła się o 5,6 dnia w grupie leczonej dawką 120 mg i o 6,5 dnia w grupie leczonej dawką 240 mg w stosunku do liczby wyjściowej. Ponad 72% pacjentów, którzy ukończyli badanie, zgłosiło zmniejszenie liczby dni z migrenowymi bólami głowy o 50% w 12 miesiącu. Według skumulowanych danych z badań EVOLVE-1 i EVOLVE-2, co najmniej 50-procentowa odpowiedź na leczenie utrzymała się w okresie od 1. do 6. miesiąca u ponad 19% pacjentów leczonych galkanezumabem i u 8% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

Badanie 3. fazy w grupie pacjentów z niepowodzeniem od 2 do 4 wcześniej stosowanych terapii zapobiegania migrenie

W badaniu CONQUER, z udziałem pacjentów z epizodyczną i przewlekłą migreną, u których w ostatnich 10 latach stwierdzono niepowodzenie od 2 do 4 wcześniej stosowanych terapii profilaktyki migreny, potwierdzono główne ustalenia poprzednich badań dotyczących skuteczności leczenia migreny, tj. stosowanie galkanezumabu powoduje średnie zmniejszenie liczby dni z migrenowymi bólami głowy w miesiącu (4,1 dnia w porównaniu z 1 dniem w grupie placebo; $p < 0,0001$). Średnie zmniejszenie liczby dni w miesiącu z migrenowymi bólami głowy zaobserwowano również w podgrupach pacjentów z migreną epizodyczną (2,9 dnia w przypadku stosowania galkanezumabu w

porównaniu z 0,3 dnia w przypadku placebo; $p < 0,0001$) i przewlekłą migreną (5,9 dnia w przypadku stosowania galkanezumabu w porównaniu z 2,2 dnia w przypadku placebo; $p < 0,0001$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań galkanezumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce migrenowych bólów głowy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki (PK) populacyjnej ustalono, że po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 240 mg maksymalne stężenie galkanezumabu w surowicy ($C_{\max}$) wynosiło około 30 $\mu\text{g/ml}$ (współczynnik zmienności (CV) 27%), a czas upływający do momentu uzyskania $C_{\max}$ wynosił 5 dni po podaniu dawki.

Po podaniu w dawkach miesięcznych wynoszących 120 mg lub 240 mg osiągnęto wartość $C_{\max}$ stanu stacjonarnego ($C_{\max, \text{ss}}$) wynoszącą, odpowiednio, 28 $\mu\text{g/ml}$ (CV 35%) lub 54 $\mu\text{g/ml}$ (CV 31%). W przypadku stosowania galkanezumabu w dawce miesięcznej wynoszącej 120 mg wartość $C_{\max, \text{ss}}$ osiągnięta jest po podaniu dawki nasycającej 240 mg.

Miejsce wstrzyknięcia (okolica brzucha, udo, pośladki i ramię) nie wpływało istotnie na wchłanianie galkanezumabu.

Dystrybucja

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że pozorna objętość dystrybucji galkanezumabu wynosi 7,3 l.

Metabolizm

Przewiduje się, że jako przeciwciało monoklonalne należące do klasy IgG4, galkanezumab będzie rozkładany do niewielkich peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w ten sam sposób, co endogenna IgG.

Eliminacja

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że pozorny klirens galkanezumabu wynosi około 0,008 l na godzinę, a okres półtrwania galkanezumabu wynosi 27 dni.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ustrojowa na galkanezumab zwiększa się proporcjonalnie do dawki.

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej z uwzględnieniem dawek wahających się w zakresie od 5 do 300 mg ustalono, że tempo wchłaniania, klirens pozorny i pozorna objętość dystrybucji nie zależą od dawki.

Wiek, płeć, masa ciała, rasa, przynależność etniczna

Nie jest konieczna modyfikacja dawki w zależności od wieku (w przedziale od 18 do 65 lat), płci, masy ciała, rasy ani przynależności etnicznej, gdyż nie wykazano znaczącego klinicznie wpływu tych czynników na klirens pozorny i pozorną objętość dystrybucji galkanezumabu.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań z zakresu farmakologii klinicznej dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę galkanezumabu. Przeciwciała monoklonalne należące do klasy IgG wydalone jest przez nerki w niewielkich ilościach. Przeciwciała monoklonalne należące do klasy IgG usuwane są głównie w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego i dlatego przewiduje się, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na klirens galkanezumabu. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że stężenie bilirubiny jak i klirens kreatyniny wyliczony wg wzoru Cockcroft-Gaulta (zakres: od 24 do 308 ml/min) nie wpływają istotnie na wartość pozornego klirensu galkanezumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych u szczurów i małp makaków oraz badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzonych u małp makaków po narażeniu około 10- do 80-krotnie przekraczającym ekspozycję u pacjentów otrzymujących dawkę 240 mg w warunkach klinicznych nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych dotyczących oceny potencjalnego działania rakotwórczego lub mutagennego galkanezumabu. Na podstawie danych z badań farmakologicznych i badań przewlekłej toksyczności galkanezumabu, a także oceny publikacji dotyczących CGRP ustalono, że nie ma dowodów wskazujących na możliwość zwiększenia ryzyka rozwoju nowotworów w wyniku długotrwałego stosowania galkanezumabu.

U szczurów, którym podawano galkanezumab (narażenie około 4- do 20-krotnie przekraczające ekspozycję u ludzi, którym podawano dawkę 240 mg), nie odnotowano wpływu na takie parametry jak: cykl rujowy, wyniki analizy nasienia ani rozrodczość i zdolność krycia. W badaniach dotyczących płodności u osobników płci męskiej, obserwowano istotne zmniejszenie masy prawego jądra po narażeniu do 4-krotnie przekraczającym ekspozycję u ludzi, którym podawano dawkę 240 mg.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwoju zarodka i płodu u szczurów, w 20. dniu ciąży, odnotowano zwiększenie liczby płodów i młodych osobników w miocie ze zmianami rozwojowymi w postaci skrócenia żeber oraz zmniejszenie zmian rozwojowych dotyczących średniej liczby skostniałych kręgów ogonowych po narażeniu około 20-krotnie przekraczającym ekspozycję u ludzi, którym podawano dawkę 240 mg. Zmiany te obserwowano przy braku toksycznego wpływu na matkę, uznano je za związane z podaniem galkanezumabu, ale nie za działania niepożądane.

W badaniu dotyczącym toksycznego wpływu na rozwoju zarodka i płodu u królików, w 29. dniu ciąży, odnotowano jeden przypadek nieprawidłowej budowy czaszki u męskiego płodu, którego matka otrzymywała galkanezumab powodujący narażenie około 33-krotnie przekraczające ekspozycję u ludzi, którym podawano dawkę 240 mg.

W badaniu toksykologicznym u młodych osobników, w którym szczurom podawano galkanezumab dwa razy w tygodniu od 21. do 90. dnia po urodzeniu, działania ogólnoustrojowe ograniczały się do odwracalnego, minimalnego i nie uważanego za niekorzystne zmniejszenia całkowitej zawartości substancji mineralnych w tkance kostnej i gęstości mineralnej kości po narażeniu około 50-krotnie przekraczającym ekspozycję u ludzi, którym podawano dawkę 240 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
Monochlorowodorek L-histydyny
Polisorbat 80
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Emgality można przechowywać poza lodówką maksymalnie przez 7 dni w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Jeśli te warunki nie zostały spełnione, wstrzykiwacz należy wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Strzykawka z przezroczystego szkła typu I. Strzykawka zamknięta jest w jednorazowym wstrzykiwaczu jednodawkowym. Opakowanie zawiera 1, 2 lub 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja użycia

Należy uważnie przestrzegać instrukcji użycia wstrzykiwacza podanej w ulotce dołączonej do opakowania. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony przeznaczony jest wyłącznie do całkowitego wykorzystania.

Przed podaniem produktu należy obejrzeć wstrzykiwacz. Nie należy używać produktu leczniczego Emgality, jeśli roztwór jest mętny, zmienił barwę lub zawiera cząstki stałe, albo jeśli jakkolwiek część wstrzykiwacza wydaje się uszkodzona.

Nie wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1330/001

EU/1/18/1330/002

EU/1/18/1330/005

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 listopada 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01 września 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01 września 2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>