

1. NÁZOV LIEKU

Emgality® 120 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 120 mg galkanezumabu v 1 ml.

Galkanezumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry a bezfarebný až žltkastý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Emgality je indikovaná na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu minimálne 4 dni mesačne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú iniciovať lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou migrény.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 120 mg galkanezumabu podávaná subkutánne jedenkrát mesačne, s počiatočnou nasyčovacou dávkou 240 mg.

Pacienti majú byť poučení, aby si vynechanú dávku injekčne podali čo najskôr a potom pokračovali v podávaní dávok každý mesiac.

Prínos liečby sa má vyhodnotiť do 3 mesiacov od začiatku liečby. Akékoľvek ďalšie rozhodnutie o pokračovaní v liečbe sa má prijať u každého pacienta individuálne. Potom sa odporúča pravidelné posudzovanie potreby pokračovať v liečbe.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Existuje len obmedzené množstvo informácií u osôb vo veku ≥ 65 rokov. Úprava dávky sa nevyžaduje, pretože vek nemá vplyv na farmakokinetiku galkanezumabu.

Porucha funkcie obličiek/porucha funkcie pečene

Úprava dávky sa nevyžaduje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ani s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť galkanezumabu u detí vo veku 6 až 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie galkanezumabu na prevenciu migrény u detí vo veku do 6 rokov nie je relevantné.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie.

Pacient si môže sám injekčne podať galkanezumab podľa Návodu na použitie. Galkanezumab sa má podať subkutánne do brucha, stehna, zadnej časti ramena alebo do gluteálnej oblasti. Po zaškolení si pacienti môžu sami injekčne podávať galkanezumab, v prípade, ak lekár rozhodne, že je to vhodné. Podrobné pokyny na podávanie sú uvedené v Písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby bolo možné zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Kardiovaskulárne riziko

Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami boli z klinických štúdií vylúčení (pozri časť 5.1). U týchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti.

Závažná hypersenzitivita

Boli hlásené prípady závažných hypersenzitívnych reakcií vrátane anafylaxie, angioedému a urtikárie (pozri časť 4.8). Závažné hypersenzitívne reakcie sa môžu vyskytnúť do 1 dňa po podaní galkanezumabu, avšak boli hlásené aj prípady s oneskoreným nástupom (v rozmedzí viac ako 1 deň až 4 týždne po podaní). V niektorých prípadoch hypersenzitívne reakcie mali dlhšie trvanie. V prípade výskytu závažnej hypersenzitívnej reakcie sa má okamžite ukončiť podávanie galkanezumabu a má sa začať s vhodnou liečbou (pozri časť 4.3). Pacienti majú byť informovaní o možnosti oneskoreného nástupu hypersenzitívnych reakcií a majú byť poučení, že majú kontaktovať svojho ošetrojúceho lekára.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 120 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Neočakávajú sa žiadne farmakokinetické liekové interakcie súvisiace s vlastnosťami galkanezumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existujú obmedzené údaje o používaní galkanezumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský imunoglobulín (IgG) prechádza placentárnou bariérou. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu galkanezumabu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa galkanezumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že ľudský IgG sa v priebehu prvých dní po pôrode vylučuje do materského mlieka a skoro potom jeho koncentrácie klesajú; preto v priebehu tohto krátkeho obdobia nie je možné toto riziko u dojčených detí vylúčiť. Následne, iba ak je to klinicky potrebné, môže sa zvažovať použitie galkanezumabu počas dojčenia.

Fertilita

Vplyv galkanezumabu na ľudskú fertilitu nebol doteraz stanovený. Štúdie fertility na zvieratách neuvádzajú škodlivé účinky na plodnosť samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Galkanezumab môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní galkanezumabu sa môžu objaviť závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Vyššie 2 500 pacientov bolo vystavených galkanezumabu v štúdiách profylaxie migrény, ktoré podporovali počiatočnú registráciu galkanezumabu. Viac ako 1 400 pacientov bolo vystavených pôsobeniu galkanezumabu v priebehu dvojito zaslepenej fázy liečby v placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3. 279 pacientov bolo vystavených jeho pôsobeniu po dobu 12 mesiacov.

Hlásené nežiaduce účinky lieku pre 120 mg a 240 mg, v klinických štúdiách s migrénou, boli bolesť v mieste podania injekcie (10,1 % / 11,6 %), reakcie v mieste podania injekcie (9,9 % / 14,5 %), závrat (0,7 % / 1,2 %), zápcha (1,0 % / 1,5 %), pruritus (0,7 % / 1,2 %) a urtikária (0,3 % / 0,1 %). Intenzita väčšiny reakcií bola mierna alebo stredne závažná. Menej ako 2,5 % pacientov v týchto štúdiách prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducich reakcií.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka č. 1. Zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií a postmarketingových hlásení

Odhad frekvencie: 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 $< 1/1\,000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému				anafylaxia angioedém
Poruchy ucha a labyrintu		závrat		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus vyrážka	urtikária	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste podania injekcie, reakcie v mieste podania injekcie ^a			

^a Najčastejšie hlásené ($\geq 1\%$) boli: reakcia v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania, pruritus v mieste podania, podliatina v mieste podania, opuch v mieste podania.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť alebo reakcie v mieste podania injekcie

Väčšina reakcií v mieste podania injekcie bola mierna až stredne závažná a menej ako 0,5 % pacientov vystavených pôsobeniu galkanezumabu v priebehu štúdií fázy 3 prerušilo liečbu v dôsledku reakcie v mieste podania injekcie. Väčšina reakcií v mieste podania bolo hlásených do 1 dňa a vymizli v priemere počas 5 dní. U 86 % pacientov, ktorí hlásili bolesť v mieste podania injekcie, sa táto reakcia vyskytla do 1 hodiny po podaní injekcie a vymizla v priemere za 1 deň. U jedného percenta pacientov vystavených pôsobeniu galkanezumabu v priebehu štúdií fázy 3 sa objavila silná bolesť v mieste podania injekcie.

Urtikária

Zatiaľ čo urtikária je menej častá, v klinických štúdiách s galkanezumabom boli hlásené závažné prípady urtikárie.

Imunogenita

V klinických štúdiách v priebehu dvojito zaslepenej fázy bola incidencia výskytu protilátok proti lieku u 4,8 % pacientov užívajúcich galkanezumab jedenkrát mesačne (všetci okrem jedného mali neutralizačnú aktivitu *in vitro*). Počas 12-mesačnej liečby sa až u 12,5 % pacientov liečených galkanezumabom vytvorili protilátky proti lieku, väčšina ktorých mala nízky titer a pozitívny test na neutralizačnú aktivitu *in vitro*. Prítomnosť protilátok proti lieku však nemala vplyv na farmakokinetiku, účinnosť ani bezpečnosť galkanezumabu.

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 až do 600 mg boli podávané subkutánne ľuďom bez toxicity obmedzujúcej dávku. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a aby sa okamžite začalo s vhodnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, peptid príbuzný kalcitonínovému génu (CGRP), ATC kód: N02CD02

Mechanizmus účinku

Galkanezumab je humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG4, ktorá sa viaže na kalcitonínovému génu príbuzný peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP), čím zabraňuje jeho biologickej aktivite. Zvýšené koncentrácie CGRP v krvi súvisia so záchvatmi migrény. Galkanezumab sa s vysokou afinitou ($K_D = 31 \text{ pM}$) a vysokou špecifickosťou ($> 10\,000$ -násobne vyššou oproti príbuzným peptidom adrenomedulínu, amylínu, kalcitonínu a intermedínu) viaže na CGRP.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť galkanezumabu bola skúmaná v 3 randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 u dospelých pacientov ($N = 2\,886$). Do 2 štúdií epizodickej migrény (EVOLVE-1 a EVOLVE-2) boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali kritériá Medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy (International Classification of Headache Disorders - ICHD) pre diagnózu migrény s aurou alebo bez aury a s 4-14 dňami migrény za mesiac. Do štúdie chronickej migrény (REGAIN) boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali kritériá ICHD pre chronickú migrénu s ≥ 15 dňami s bolesťou hlavy za mesiac, z ktorých najmenej 8 malo znaky migrény. Pacienti s nedávnymi akútnymi kardiovaskulárnymi príhodami (vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, bajpasom koronárnych tepien, mozgovej mŕtvice a hlbokoj žilovej trombózy) a/alebo tí, u ktorých sa predpokladalo závažné kardiovaskulárne riziko, boli z klinických skúšaní s galkanezumabom vylúčení. Pacienti vo veku > 65 rokov boli tiež vylúčení.

Pacientom bolo podávané placebo, galkanezumab 120 mg/mesiac (s počiatočnou nasycovacou dávkou 240 mg v prvom mesiaci) alebo galkanezumab 240 mg/mesiac a mali povolené užívať lieky na liečbu akútnej migrény. Vo všetkých 3 štúdiách boli pacientmi prevažne ženy ($> 83\%$) s priemerným vekom 41 rokov a s priemernou anamnézou migrény v dĺžke 20 až 21 rokov. U približne jednej tretiny pacientov vo všetkých štúdiách sa vyskytlo z dôvodov účinnosti najmenej 1 predchádzajúce zlyhanie profylaktickej liečby migrény a približne u 16 % pacientov vo všetkých štúdiách sa vyskytli z dôvodov účinnosti najmenej 2 predchádzajúce zlyhanie profylaktickej liečby.

Vo všetkých 3 štúdiách bola primárnym ukazovateľom účinnosti celková priemerná zmena počtu dní s migrénou (Migraine Headache Day, MHD) za mesiac od začiatku liečby. Mierou odpovede je priemerný percentuálny podiel pacientov spĺňajúcich definovanú hranicu zníženého počtu MHD za mesiac ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ a 100%) v priebehu dvojito zaslepeného obdobia liečby. Vplyv migrény na funkčnosť sa hodnotil pomocou položky Role Function-Restrictive v Dotazníku kvality života s migrénou (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire - MSQ) verzia 2.1 a Dotazníka hodnotiaceho zdravotné postihnutie pri migréne (Migraine Disability Assessment - MIDAS). Dotazník MSQ meria vplyv migrény na prácu a každodenné aktivity, vzťahy s rodinou a priateľmi, voľný čas, produktivitu, sústredenie, vitalitu a únavu. Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre označuje menšie zdravotné postihnutie, čiže u pacientov sa vyskytuje menej obmedzení pri vykonávaní každodenných aktivít. V dotazníku MIDAS vyššie skóre označuje vyššie zdravotné postihnutie. Skóre dotazníka MIDAS na začiatku liečby vyjadrovalo závažné zdravotné postihnutie pacientov súvisiace s migrénou v štúdiách EVOLVE-1 a EVOLVE-2 (priemer 33,1) a veľmi závažné zdravotné postihnutie u pacientov (priemer 67,2) v štúdiu REGAIN.

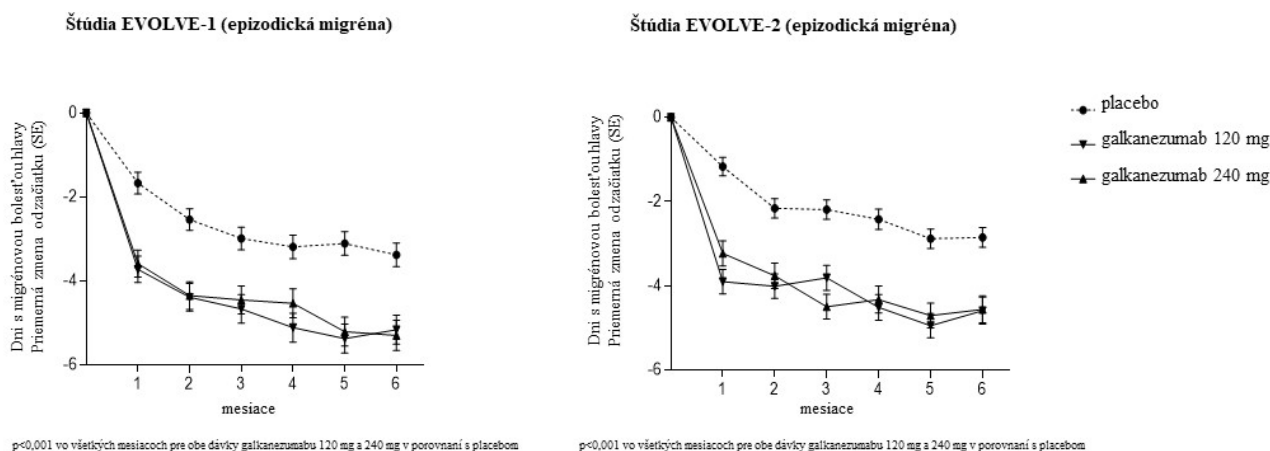
Epizodická migréna

Štúdie EVOLVE-1 a EVOLVE-2 mali 6-mesačnú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú fázu liečby. Miera ukončenia účasti v dvojito zaslepenej fáze liečby u pacientov, ktorým bol podávaný galkanezumab, sa pohybovala od 82,8 % do 87,7 %.

Obe galkanezumabom 120 mg a 240 mg liečené skupiny preukázali štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie od začiatku liečby v porovnaní s placebo v priemernej zmene v MHD (pozri tabuľku č. 2). U pacientov liečených galkanezumabom sa vyskytla vyššia miera odpovede a výraznejšie zníženie počtu MHD za mesiac, kedy užívali akútnu úľavovú liečbu, v porovnaní s pacientmi liečenými placebo. Pacienti liečení galkanezumabom mali počnúc 1. mesiacom výraznejšie zlepšenie funkčnosti (podľa merania položky Role Function-Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebo. Viac pacientov liečených galkanezumabom dosiahlo klinicky významnú úroveň zlepšenia funkčnosti (miera odpovede v položke Role Function Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebo. Galkanezumab sa spájal so štatisticky významným znížením zdravotného postihnutia oproti placebo.

V porovnaní s pacientmi liečenými placebo sa u pacientov liečených galkanezumabom 120 mg alebo 240 mg v 1. mesiaci a všetkých nasledujúcich mesiacoch až do 6. mesiaca vyskytlo významne výraznejšie priemerné zníženie počtu MHD za mesiac od začiatku liečby (pozri obrázok č. 1). Okrem toho, v 1. mesiaci pacienti liečení galkanezumabom (nasycujúca dávka 240 mg) preukázali významne menej MHD za týždeň v 1. týždni a každom nasledujúcom týždni v porovnaní s pacientmi liečenými placebo.

Obrázok č. 1: Zníženie počtu dní s migrénou za mesiac, v priebehu štúdií EVOLVE-1 a EVOLVE-2



Tabuľka č. 2: Účinnosť a pacientmi hlásené výsledky

	EVOLVE 1 – Epizodická migréna			EVOLVE 2 - Epizodická migréna		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N = 210	N = 208	N = 425	N = 226	N = 220	N = 450
Výsledná účinnosť^a						
MHD						
Začiatková hodnota	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Priemerná zmena	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Rozdiel v liečbe	-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)	
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
≥ 50 % MHD respondéri						
Percento, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
≥ 75 % MHD respondéri						
Percento, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
100 % MHD respondéri						
Percento, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
MHD s použitím liečby na akútnu migrénu						
Začiatková hodnota	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Priemerná zmena	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Rozdiel v liečbe	-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)	
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Pacientmi hlásené výsledky						
MSQ položka Role Function-Restrictive^b						
N	189	184	377	213	210	396
Začiatková hodnota	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Priemerná zmena	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Rozdiel v liečbe	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)	
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Respondéri MSQ položky Role Function-Restrictive^c						
N	189	184	377	213	210	396
Percento, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
P-hodnota	<0,001 ^f	<0,001 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	
MIDAS Celkové skóre^e						
N	177	170	345	202	194	374
Začiatková hodnota	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Priemerná zmena	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Rozdiel v liečbe	-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)	
P-hodnota	<0,001 ^f	0,002 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	

N = počet pacientov; CI_{95%} = 95 % interval spoľahlivosti.

^aVýsledky účinnosti boli hodnotené v priebehu 1. - 6. mesiaca.

^bHodnotené v priebehu 4. - 6. mesiaca.

^cDefinovaní ako pacienti so zlepšením o ≥ 25 bodov u epizodickej migrény v priemere 4. - 6. mesiaca.

^dŠtatisticky významné po úprave na viacnásobné porovnanie.

^eHodnotené v 6. mesiaci.

^fNeupravené na viacnásobné porovnanie.

V súhrnných údajoch zo štúdií EVOLVE-1 a EVOLVE-2, u pacientov, u ktorých z dôvodov účinnosti zlyhali jedna alebo viaceré profylaktické liečby, bol pozorovaný rozdiel v liečbe zameranej na zníženie počtu priemerných MHD za mesiac medzi 120 mg galkanezumabu a placebom -2,69 dňa ($p < 0,001$) a medzi 240 mg galkanezumabu a placebom -2,78 dňa ($p < 0,001$). U pacientov, u ktorých zlyhali dve alebo viaceré profylaktické liečby, bol rozdiel v liečbe -2,64 dňa ($p < 0,001$) medzi 120 mg a placebom a -3,04 dňa ($p < 0,001$) medzi 240 mg a placebom.

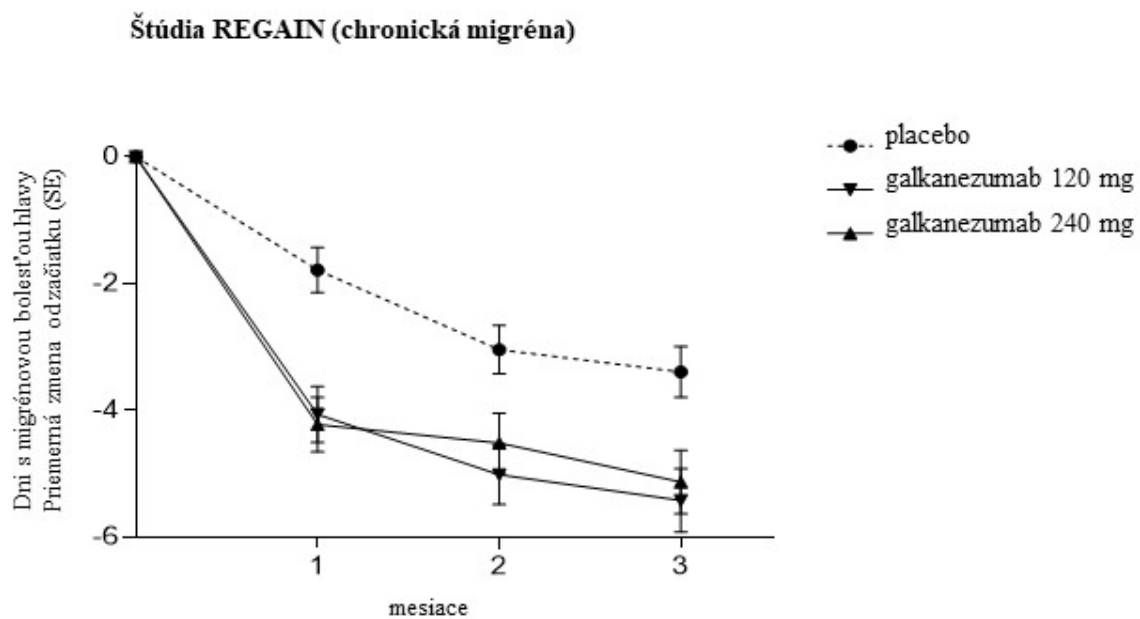
Chronická migréna

Štúdia REGAIN mala 3-mesačnú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú fázu liečby, po ktorej nasledovala 9-mesačná otvorená pokračovacia fáza. Približne 15 % pacientov pokračovalo v súbežnej liečbe topiramátom alebo propranololom tak, ako to umožňoval protokol pre profylaxiu migrény. Miera dokončenia fázy dvojito zaslepenej liečby u pacientov, ktorým bol podávaný galkanezumab, bola 95,3 %.

Obidve liečebné skupiny s galkanezumabom v dávke 120 mg aj 240 mg preukázali štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie od začiatku liečby v porovnaní s placebom v priemernej zmene v MHD (pozri tabuľku č. 3). Pacienti liečení galkanezumabom mali vyššiu mieru odpovede a výraznejšie zníženie počtu MHD za mesiac, kedy užívali akútnu úľavovú liečbu, v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Pacienti liečení galkanezumabom mali počnúc 1. mesiacom výraznejšie zlepšenie vo funkčnosti (podľa merania položky Role Function-Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Viac pacientov liečených galkanezumabom dosiahlo klinicky významnú úroveň zlepšenia vo fungovaní (miera odpovede na základe položky Role Function Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Dávka 120 mg sa spájala so štatisticky významným znížením zdravotného postihnutia oproti placebo.

V porovnaní s pacientmi liečenými placebom mali pacienti liečení 120 mg alebo 240 mg galkanezumabu v prvom mesiaci a všetkých nasledujúcich mesiacoch až do 3. mesiaca významne výraznejšie priemerné zníženie počtu MHD za mesiac od začiatku liečby (pozri obrázok č. 2). Okrem toho, v 1. mesiaci pacienti liečení galkanezumabom (nasycovacia dávka 240 mg) preukázali významne menej MHD za týždeň v porovnaní s pacientmi liečenými placebom v 1. týždni a v každom nasledujúcom týždni.

Obrázok č. 2: Zníženie počtu dní s migrénou za mesiac v priebehu štúdie REGAIN



$p < 0,001$ vo všetkých mesiacoch pre obe dávky galkanezumabu 120 mg a 240 mg v porovnaní s placebom
okrem $p = 0,002$ v 2. mesiaci pre 240 mg dávku v porovnaní s placebom

Tabuľka č. 3. Účinnosť a pacientmi hlásené výsledky

	REGAIN – Chronická migréna		
	Emgality		Placebo N = 538
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
Výsledná účinnosť^a			
MHD			
Začiatočná hodnota	19,36	19,17	19,55
Priemerná zmena	-4,83	-4,62	-2,74
Rozdiel v liečbe	-2,09	-1,88	
CI _{95%}	(-2,92; -1,26)	(-2,71; -1,05)	
P-hodnota	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 50 % MHD respondéri			
Percento, %	27,6	27,5	15,4
P-hodnota	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 75 % MHD respondéri			
Percento, %	7,0	8,8	4,5
P-hodnota	0,031 ^d	< 0,001 ^c	
100 % MHD respondéri			
Percento, %	0,7	1,3	0,5
P-hodnota	> 0,05 ^d	> 0,05 ^d	
MHD s použitím liečby akútnej migrény			
Začiatočná hodnota	15,12	14,49	15,51
Priemerná zmena	-4,74	-4,25	-2,23
Rozdiel v liečbe	-2,51	-2,01	
CI _{95%}	(-3,27; -1,76)	(-2,77; -1,26)	
P-hodnota	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Pacientmi hlásené výsledky^b			
MSQ položka Role Function-Restrictive			
N	252	253	494
Začiatočná hodnota	39,29	38,93	38,37
Priemerná zmena	21,81	23,05	16,76
Rozdiel v liečbe	5,06	6,29	
CI _{95%}	(2,12; 7,99)	(3,03; 9,55)	
P-hodnota	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Respondéri MSQ položky Role Function-Restrictive^c			
N	252	253	494
Percento, %	64,3	64,8	54,1
P-hodnota	0,003 ^e	0,002 ^e	
MIDAS Celkové skóre			
N	254	258	504
Začiatočná hodnota	62,46	69,17	68,66
Priemerná zmena	-20,27	-17,02	-11,53
Rozdiel v liečbe	-8,74	-5,49	
CI _{95%}	(-16,39; -1,08)	(-13,10; 2,12)	
P-hodnota	0,025 ^e	> 0,05 ^e	

N = počet pacientov; CI_{95%} = 95% interval spoľahlivosti.

^aVýsledky účinnosti boli hodnotené v priebehu 1. - 3. mesiaca.

^bVýsledky hlásené pacientmi boli hodnotené v 3. mesiaci. Respondenti položky Role function restrictive dotazníka MSQ boli definovaní ako pacienti so zlepšením o ≥ 17,14 bodov u chronickej migrény v 3. mesiaci.

^cŠtatisticky významné po úprave na viacnásobné porovnanie.

^dŠtatisticky nevýznamné po úprave na viacnásobné porovnanie.

^eNeupravené na viacnásobné porovnanie.

U pacientov, u ktorých zlyhala z dôvodu účinnosti jedna alebo viaceré profylaktické liečby, bol pozorovaný rozdiel v liečbe v znížení priemerného počtu MHD za mesiac medzi 120 mg galkanezumabu a placebom -3,54 dňa ($p < 0,001$) a medzi 240 mg galkanezumabu a placebom - 1,37 dňa ($p < 0,05$). U pacientov, u ktorých zlyhali dve alebo viac profylaktických liečob, bol rozdiel v liečbe - 4,48 dňa ($p < 0,001$) medzi 120 mg a placebom a -1,86 dňa ($p < 0,01$) medzi 240 mg a placebom.

U šesťdesiatich štyroch percent pacientov sa vyskytlo nadmerné užívanie liekov na akútnu bolesť hlavy na začiatku liečby. U týchto pacientov bol pozorovaný rozdiel v liečbe na zníženie MHD medzi 120 mg galkanezumabu a placebom, a medzi 240 mg galkanezumabu a placebom, -2,53 dňa ($p < 0,001$) a -2,26 dňa ($p < 0,001$) v uvedenom poradí.

Dlhodobá účinnosť

Účinnosť sa udržala až 1 rok v otvorenej štúdií, v ktorej bol pacientom s epizodickou alebo chronickou migrénou (s priemernou vstupnou hodnotou 10,6 MHD za mesiac) podávaný galkanezumab 120 mg/mesiac (s počiatočnou nasycovacou dávkou 240 mg v prvom mesiaci) alebo galkanezumab 240 mg/mesiac. 77,8 % pacientov dokončilo celé obdobie liečby. Celkové priemerné zníženie od začiatku liečby v počte MHD za mesiac spriemerované za celú liečebnú fázu bolo 5,6 dňa u skupiny s dávkou 120 mg a 6,5 dňa u skupiny s dávkou 240 mg. Viac ako 72 % pacientov, ktorí dokončili celú štúdiu, hlásilo 50 % zníženie MHD v 12. mesiaci. V združených údajoch zo štúdií EVOLVE-1 a EVOLVE-2 si viac ako 19 % pacientov liečených galkanezumabom udržalo ≥ 50 % odpoveď od 1. mesiaca do 6. mesiaca oproti 8 % pacientom na placebe ($p < 0,001$).

Štúdiá fázy 3 v populácii s predchádzajúcim zlyhaním 2 až 4 kategórií profylaktických liekov proti migréne

Štúdiá CONQUER u pacientov s epizodickou a chronickou migrénou, u ktorých v posledných 10 rokoch zlyhala liečba profylaktickými liekmi z 2 až 4 kategórií, podporuje hlavné zistenia predchádzajúcich štúdií účinnosti pri migréne, a teda že liečba galkanezumabom viedla k priemernému zníženiu počtu dní v mesiaci s migrénou (4,1 dní v porovnaní s 1,0 dňom v skupine s placebom; $p < 0,0001$). Priemerné zníženie počtu dní v mesiaci s migrénou sa tiež pozorovalo v podskupinách epizodickej migrény (2,9 dní s galkanezumabom v porovnaní s 0,3 dňa s placebom; $p < 0,0001$) a chronickej migrény (5,9 dní s galkanezumabom v porovnaní s 2,2 dní s placebom; $p < 0,0001$).

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s galkanezumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v profylaxii migrénových bolestí hlavy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Na základe populačnej analýzy farmakokinetiky (PK), bola po nasycovacej dávke 240 mg najvyššia sérová koncentrácia (C_{max}) galkanezumabu približne 30 $\mu\text{g/ml}$ (27 % koeficient variácie (CV)) a čas do C_{max} bol 5 dní od podania dávky.

Mesačné dávky 120 mg alebo 240 mg dosiahli ustálený stav C_{max} ($C_{max,ss}$) s priemernou hodnotou 28 $\mu\text{g/ml}$ (35 % CV) alebo 54 $\mu\text{g/ml}$ (31 % CV), v uvedenom poradí. $C_{max,ss}$ galkanezumabu pri mesačných dávkach 120 mg sa dosiahne po nasycovacej dávke 240 mg.

Miesto podania injekcie (brucho, stehno, zadok a rameno) nemalo významný vplyv na absorpciu galkanezumabu.

Distribúcia

Na základe populačnej PK analýzy bol zdanlivý distribučný objem galkanezumabu 7,3 l.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že galkanezumab ako humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka sa bude rozkladať na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

Na základe populačnej PK analýzy bol zdanlivý klírens galkanezumabu približne 0,008 l/hod. a polčas galkanezumabu bol 27 dní.

Linearita/nelinearita

Expozícia galkanezumabu sa zvyšuje úmerne s dávkou.

Na základe populačnej PK analýzy, ktorá zahŕňala dávky v rozpätí 5 – 300 mg, rýchlosť absorpcie, zdanlivý klírens a zdanlivý distribučný objem boli od dávky nezávislé.

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, etnická príslušnosť

Úprava dávky podľa veku (18 - 65 rokov), pohlavia, hmotnosti, rasy ani etnickej príslušnosti nie je potrebná, pretože nebol žiadny klinicky významný účinok týchto faktorov na zdanlivý klírens ani na zdanlivý distribučný objem galkanezumabu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické klinické farmakologické štúdie na vyhodnotenie účinkov poruchy funkcie obličiek a pečene na PK galkanezumabu. Renálna eliminácia IgG monoklonálnej protilátky je nízka. Podobne sa aj IgG monoklonálne protilátky eliminujú prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu a neočakáva sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na klírens galkanezumabu. Na základe populačnej PK analýzy nemala koncentrácia bilirubínu ani Cockcroft-Gaultov klírens kreatinínu (rozsah: 24 - 308 ml/min) významný vplyv na zdanlivý klírens galkanezumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje nepreukázali žiadne špecifické riziko pre ľudí na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na potkanoch a makakoch dlhochvostých a vyhodnotení farmakologickej bezpečnosti uskutočnenej na makakoch dlhochvostých s expozíciami približne 10 až 80-krát vyššími ako sú klinické expozície u pacientov užívajúcich dávku 240 mg.

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho ani mutagénneho potenciálu galkanezumabu. Neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že by chronická liečba galkanezumabom zvyšovala riziko karcinogenézy a ktoré by vyplývali z údajov farmakológie a chronických toxikologických štúdií s galkanezumabom, ani z vyhodnotenia literatúry týkajúcej sa CGRP.

Na potkanoch, ktorým bol podávaný galkanezumab (expozície približne 4 - 20-krát vyššie ako expozícia 240 mg dávke u ľudí) nebol pozorovaný žiaden vplyv na parametre fertility ako sú estrálny cyklus, analýza spermií alebo výkonnosť pri párení a reprodukcii. V štúdií fertility samčiek sa hmotnosť pravých semenníkov výrazne znížila pri expozíciách až 4-násobku ľudskej expozície pri 240 mg.

V 20. deň gestačného vývoja v štúdiu toxicity embryo-fetálneho vývoja na potkanoch došlo k nárastu počtu plodov a vrhov s krátkymi rebrami a zníženiu počtu osifikovaných kaudálnych stavcov, pri expozícii približne 20-násobne vyššej ako expozícia 240 mg u ľudí. Tieto zistenia neboli zaznamenané pri materskej toxicite a boli považované za súvisiace s galkanezumabom, ale nie nežiaduce.

V 29. deň gestačného vývoja v štúdiu toxicity embryo-fetálneho vývoja na králikoch sa objavili anomálie na lebke u jedného mužského plodu matky liečenej galkanezumabom, pri expozícii približne 33-násobne vyššej ako expozícia 240 mg u ľudí.

V juvenilnej toxikologickej štúdiu, v ktorej bol potkanom podávaný galkanezumab dvakrát týždenne od 21. do 90. dňa po narodení, boli systémové účinky obmedzené na reverzibilné, minimálne, nevýrazné zníženia celkového obsahu minerálov v kostiach a kostnej minerálnej hustoty pri expozíciách až 50-krát vyšších ako sú expozície u ľudí pri dávke 240 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidíniumchlorid, monohydrát
polysorbát 80
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

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.

Emgality sa môže uchovávať mimo chladničky po dobu najviac 7 dní, ak sa uchováva pri teplotách nižších ako 30 °C. Ak sa tieto podmienky prekročia, naplnené pero sa musí zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná striekačka z číreho skla typu I. Striekačka je zabudovaná v jednorazovom pere s jednou dávkou. Balenie obsahuje 1, 2 alebo 3 naplnené perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na používanie

Návod na používanie pera, ktorý je súčasťou písomnej informácie pre pacienta, sa musí starostlivo dodržiavať. Musí sa podať celý obsah naplneného pera.

Naplnené pero sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Emgality sa nemá používať vtedy, ak je roztok zakalený, zmenil farbu, obsahuje častice alebo ak sa zdá, že niektorá časť pomôcky je poškodená.

Nepretrepávajújte.

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. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1330/001

EU/1/18/1330/002

EU/1/18/1330/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2018

Dátum posledného predĺženia: 01. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Emgality 120 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 120 mg galkanezumabu v 1 ml.

Galkanezumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Roztok je číry a bezfarebný až žltkastý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Emgality je indikovaná na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu minimálne 4 dni mesačne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú iniciovať lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou migrény.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 120 mg galkanezumabu podávaná subkutánne jedenkrát mesačne, s počiatočnou nasyčovacou dávkou 240 mg.

Pacienti majú byť poučení, aby si vynechanú dávku injekčne podali čo najskôr a potom pokračovali v podávaní dávok každý mesiac.

Prínos liečby sa má vyhodnotiť do 3 mesiacov od začiatku liečby. Akékoľvek ďalšie rozhodnutie o pokračovaní v liečbe sa má prijať u každého pacienta individuálne. Potom sa odporúča pravidelné posudzovanie potreby pokračovať v liečbe.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Existuje len obmedzené množstvo informácií u osôb vo veku ≥ 65 rokov. Úprava dávky sa nevyžaduje, pretože vek nemá vplyv na farmakokinetiku galkanezumabu.

Porucha funkcie obličiek/porucha funkcie pečene

Úprava dávky sa nevyžaduje u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ani s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť galkanezumabu u detí vo veku 6 až 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie galkanezumabu na prevenciu migrény u detí vo veku do 6 rokov nie je relevantné.

Spôsob podávania

Subkutánne použitie.

Pacient si môže sám injekčne podať galkanezumab podľa Návodu na použitie. Galkanezumab sa má podať subkutánne do brucha, stehna, zadnej časti ramena alebo do gluteálnej oblasti. Po zaškolení si pacienti môžu sami injekčne podávať galkanezumab, v prípade, ak lekár rozhodne, že je to vhodné. Podrobné pokyny na podávanie sú uvedené v Písomnej informácii pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby bolo možné zlepšiť sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Kardiovaskulárne riziko

Pacienti s určitými závažnými kardiovaskulárnymi ochoreniami boli z klinických štúdií vylúčení (pozri časť 5.1). U týchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti.

Závažná hypersenzitivita

Boli hlásené prípady závažných hypersenzitívnych reakcií vrátane anafylaxie, angioedému a urtikárie (pozri časť 4.8). Závažné hypersenzitívne reakcie sa môžu vyskytnúť do 1 dňa po podaní galkanezumabu, avšak boli hlásené aj prípady s oneskoreným nástupom (v rozmedzí viac ako 1 deň až 4 týždne po podaní). V niektorých prípadoch hypersenzitívne reakcie mali dlhšie trvanie. V prípade výskytu závažnej hypersenzitívnej reakcie sa má okamžite ukončiť podávanie galkanezumabu a má sa začať s vhodnou liečbou (pozri časť 4.3). Pacienti majú byť informovaní o možnosti oneskoreného nástupu hypersenzitívnych reakcií a majú byť poučení, že majú kontaktovať svojho ošetrojúceho lekára.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 120 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Neočakávajú sa žiadne farmakokinetické liekové interakcie súvisiace s vlastnosťami galkanezumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Existujú obmedzené údaje o používaní galkanezumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský imunoglobulín (IgG) prechádza placentárnou bariérou. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu galkanezumabu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa galkanezumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že ľudský IgG sa v priebehu prvých dní po pôrode vylučuje do materského mlieka a skoro potom jeho koncentrácie klesajú; preto v priebehu tohto krátkeho obdobia nie je možné toto riziko u dojčených detí vylúčiť. Následne, iba ak je to klinicky potrebné, môže sa zvažovať použitie galkanezumabu počas dojčenia.

Fertilita

Vplyv galkanezumabu na ľudskú fertilitu nebol doteraz stanovený. Štúdie fertility na zvieratách neuvádzajú škodlivé účinky na plodnosť samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Galkanezumab môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní galkanezumabu sa môžu objaviť závraty (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Vyššie 2 500 pacientov bolo vystavených galkanezumabu v štúdiách profylaxie migrény, ktoré podporovali počiatočnú registráciu galkanezumabu. Viac ako 1 400 pacientov bolo vystavených pôsobeniu galkanezumabu v priebehu dvojito zaslepenej fázy liečby v placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3. 279 pacientov bolo vystavených jeho pôsobeniu po dobu 12 mesiacov.

Hlásené nežiaduce účinky lieku pre 120 mg a 240 mg, v klinických štúdiách s migrénou, boli bolesť v mieste podania injekcie (10,1 % / 11,6 %), reakcie v mieste podania injekcie (9,9 % / 14,5 %), závrat (0,7 % / 1,2 %), zápcha (1,0 % / 1,5 %), pruritus (0,7 % / 1,2 %) a urtikária (0,3 % / 0,1 %). Intenzita väčšiny reakcií bola mierna alebo stredne závažná. Menej ako 2,5 % pacientov v týchto štúdiách prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducich reakcií.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka č. 1. Zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií a postmarketingových hlásení

Odhad frekvencie: 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 $< 1/1\,000$).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému				anafylaxia angioedém
Poruchy ucha a labyrintu		závrat		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus vyrážka	urtikária	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste podania injekcie, reakcie v mieste podania injekcie ^a			

^a Najčastejšie hlásené ($\geq 1\%$) boli: reakcia v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania, pruritus v mieste podania, podliatina v mieste podania, opuch v mieste podania.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bolesť alebo reakcie v mieste podania injekcie

Väčšina reakcií v mieste podania injekcie bola mierna až stredne závažná a menej ako 0,5 % pacientov vystavených pôsobeniu galkanezumabu v priebehu štúdií fázy 3 prerušilo liečbu v dôsledku reakcie v mieste podania injekcie. Väčšina reakcií v mieste podania bolo hlásených do 1 dňa a vymizli v priemere počas 5 dní. U 86 % pacientov, ktorí hlásili bolesť v mieste podania injekcie, sa táto reakcia vyskytla do 1 hodiny po podaní injekcie a vymizla v priemere za 1 deň. U jedného percenta pacientov vystavených pôsobeniu galkanezumabu v priebehu štúdií fázy 3 sa objavila silná bolesť v mieste podania injekcie.

Urtikária

Zatiaľ čo urtikária je menej častá, v klinických štúdiách s galkanezumabom boli hlásené závažné prípady urtikárie.

Imunogenita

V klinických štúdiách v priebehu dvojito zaslepenej fázy bola incidencia výskytu protilátok proti lieku u 4,8 % pacientov užívajúcich galkanezumab jedenkrát mesačne (všetci okrem jedného mali neutralizačnú aktivitu *in vitro*). Počas 12-mesačnej liečby sa až u 12,5 % pacientov liečených galkanezumabom vytvorili protilátky proti lieku, väčšina ktorých mala nízky titer a pozitívny test na neutralizačnú aktivitu *in vitro*. Prítomnosť protilátok proti lieku však nemala vplyv na farmakokinetiku, účinnosť ani bezpečnosť galkanezumabu.

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 národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Dávky až do 600 mg boli podávané subkutánne ľuďom bez toxicity obmedzujúcej dávku. V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a aby sa okamžite začalo s vhodnou symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, peptid príbuzný kalcitonínovému génu (CGRP), ATC kód: N02CD02

Mechanizmus účinku

Galkanezumab je humanizovaná monoklonálna protilátka typu IgG4, ktorá sa viaže na kalcitonínovému génu príbuzný peptid (calcitonin gene-related peptide, CGRP), čím zabraňuje jeho biologickej aktivite. Zvýšené koncentrácie CGRP v krvi súvisia so záchvatmi migrény. Galkanezumab sa s vysokou afinitou ($K_D = 31$ pM) a vysokou špecifnosťou ($> 10\,000$ -násobne vyššou oproti príbuzným peptidom adrenomedulínu, amylnínu, kalcitonínu a intermedínu) viaže na CGRP.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť galkanezumabu bola skúmaná v 3 randomizovaných, placebom kontrolovaných, dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 u dospelých pacientov ($N = 2\,886$). Do 2 štúdií epizodickej migrény (EVOLVE-1 a EVOLVE-2) boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali kritériá Medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy (International Classification of Headache Disorders - ICHD) pre diagnózu migrény s aurou alebo bez aury a s 4-14 dňami migrény za mesiac. Do štúdie chronickej migrény (REGAIN) boli zaradení pacienti, ktorí spĺňali kritériá ICHD pre chronickú migrénu $s \geq 15$ dňami s bolesťou hlavy za mesiac, z ktorých najmenej 8 malo znaky migrény. Pacienti s nedávnymi akútnymi kardiovaskulárnymi príhodami (vrátane infarktu myokardu, nestabilnej angíny pectoris, bajpasom koronárnych tepien, mozgovej mŕtvice a hlbokkej žilovej trombózy) a/alebo tí, u ktorých sa predpokladalo závažné kardiovaskulárne riziko, boli z klinických skúšaní s galkanezumabom vylúčení. Pacienti vo veku > 65 rokov boli tiež vylúčení.

Pacientom bolo podávané placebo, galkanezumab 120 mg/mesiac (s počiatočnou nasycovacou dávkou 240 mg v prvom mesiaci) alebo galkanezumab 240 mg/mesiac a mali povolené užívať lieky na liečbu akútnej migrény. Vo všetkých 3 štúdiách boli pacientmi prevažne ženy ($> 83\%$) s priemerným vekom 41 rokov a s priemernou anamnézou migrény v dĺžke 20 až 21 rokov. U približne jednej tretiny pacientov vo všetkých štúdiách sa vyskytlo z dôvodov účinnosti najmenej 1 predchádzajúce zlyhanie profylaktickej liečby migrény a približne u 16 % pacientov vo všetkých štúdiách sa vyskytli z dôvodov účinnosti najmenej 2 predchádzajúce zlyhania profylaktickej liečby.

Vo všetkých 3 štúdiách bola primárnym ukazovateľom účinnosti celková priemerná zmena počtu dní s migrénou (Migraine Headache Day, MHD) za mesiac od začiatku liečby. Mierou odpovede je priemerný percentuálny podiel pacientov spĺňajúcich definovanú hranicu zníženého počtu MHD za mesiac ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ a 100%) v priebehu dvojito zaslepeného obdobia liečby. Vplyv migrény na funkčnosť sa hodnotil pomocou položky Role Function-Restrictive v Dotazníku kvality života s migrénou (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire - MSQ) verzia 2.1 a Dotazníka hodnotiaceho zdravotné postihnutie pri migréne (Migraine Disability Assessment - MIDAS). Dotazník MSQ meria vplyv migrény na prácu a každodenné aktivity, vzťahy s rodinou a priateľmi, voľný čas, produktivitu, sústredenie, vitalitu a únavu. Skóre sa pohybuje od 0 do 100, pričom vyššie skóre označuje menšie zdravotné postihnutie, čiže u pacientov sa vyskytuje menej obmedzení pri vykonávaní každodenných aktivít. V dotazníku MIDAS vyššie skóre označuje vyššie zdravotné postihnutie. Skóre dotazníka MIDAS na začiatku liečby vyjadrovalo závažné zdravotné postihnutie

pacientov súvisiace s migrénou v štúdiách EVOLVE-1 a EVOLVE-2 (priemer 33,1) a veľmi závažné zdravotné postihnutie u pacientov (priemer 67,2) v štúdiu REGAIN.

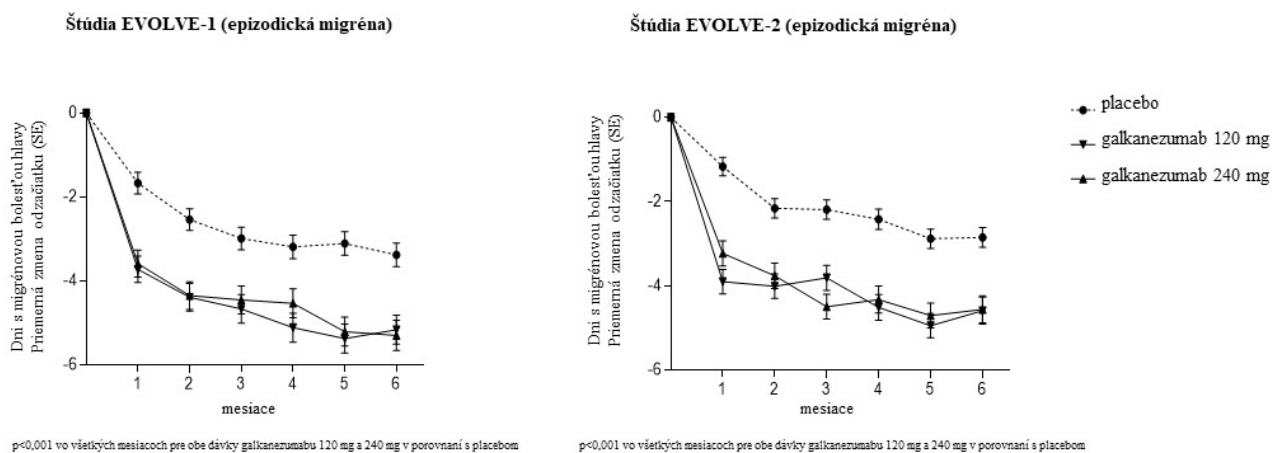
Epizodická migréna

Štúdie EVOLVE-1 a EVOLVE-2 mali 6-mesačnú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú fázu liečby. Miera ukončenia účasti v dvojito zaslepenej fáze liečby u pacientov, ktorým bol podávaný galkanezumab, sa pohybovala od 82,8 % do 87,7 %.

Obe galkanezumabom 120 mg a 240 mg liečené skupiny preukázali štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie od začiatku liečby v porovnaní s placebo v priemernej zmene v MHD (pozri tabuľku č. 2). U pacientov liečených galkanezumabom sa vyskytla vyššia miera odpovede a výraznejšie zníženie počtu MHD za mesiac, kedy užívali akútnu úľavovú liečbu, v porovnaní s pacientmi liečenými placebo. Pacienti liečení galkanezumabom mali počnúc 1. mesiacom výraznejšie zlepšenie funkčnosti (podľa merania položky Role Function-Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebo. Viac pacientov liečených galkanezumabom dosiahlo klinicky významnú úroveň zlepšenia funkčnosti (miera odpovede v položke Role Function Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebo. Galkanezumab sa spájal so štatisticky významným znížením zdravotného postihnutia oproti placebo.

V porovnaní s pacientmi liečenými placebo sa u pacientov liečených galkanezumabom 120 mg alebo 240 mg v 1. mesiaci a všetkých nasledujúcich mesiacoch až do 6. mesiaca vyskytlo významne výraznejšie priemerné zníženie počtu MHD za mesiac od začiatku liečby (pozri obrázok č. 1). Okrem toho, v 1. mesiaci pacienti liečení galkanezumabom (nasycujúca dávka 240 mg) preukázali významne menej MHD za týždeň v 1. týždni a každom nasledujúcom týždni v porovnaní s pacientmi liečenými placebo.

Obrázok č. 1: Zníženie počtu dní s migrénou za mesiac, v priebehu štúdií EVOLVE-1 a EVOLVE-2



Tabuľka č. 2: Účinnosť a pacientmi hlásené výsledky

	EVOLVE 1 – Epizodická migréna			EVOLVE 2 - Epizodická migréna		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N = 210	N = 208	N = 425	N = 226	N = 220	N = 450
Výsledná účinnosť^a						
MHD						
Začiatková hodnota	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Priemerná zmena	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Rozdiel v liečbe	-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)	
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
≥ 50 % MHD respondéri						
Percento, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
≥ 75 % MHD respondéri						
Percento, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
100 % MHD respondéri						
Percento, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
MHD s použitím liečby na akútnu migrénu						
Začiatková hodnota	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Priemerná zmena	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Rozdiel v liečbe	-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)	
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Pacientmi hlásené výsledky						
MSQ položka Role Function-Restrictive^b						
N	189	184	377	213	210	396
Začiatková hodnota	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Priemerná zmena	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Rozdiel v liečbe	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)	
P-hodnota	<0,001 ^d	<0,001 ^d		<0,001 ^d	<0,001 ^d	
Respondéri MSQ položky Role Function-Restrictive^c						
N	189	184	377	213	210	396
Percento, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
P-hodnota	<0,001 ^f	<0,001 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	
MIDAS Celkové skóre^e						
N	177	170	345	202	194	374
Začiatková hodnota	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Priemerná zmena	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Rozdiel v liečbe	-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)	
P-hodnota	<0,001 ^f	0,002 ^f		<0,001 ^f	<0,001 ^f	

N = počet pacientov; CI_{95%} = 95 % interval spoľahlivosti.

^aVýsledky účinnosti boli hodnotené v priebehu 1. - 6. mesiaca.

^bHodnotené v priebehu 4. - 6. mesiaca.

^cDefinovaní ako pacienti so zlepšením o ≥ 25 bodov u epizodickej migrény v priemere 4. - 6. mesiaca.

^dŠtatisticky významné po úprave na viacnásobné porovnanie.

^eHodnotené v 6. mesiaci.

^fNeupravené na viacnásobné porovnanie.

V súhrnných údajoch zo štúdií EVOLVE-1 a EVOLVE-2, u pacientov, u ktorých z dôvodov účinnosti zlyhali jedna alebo viaceré profylaktické liečby, bol pozorovaný rozdiel v liečbe zameranej na zníženie počtu priemerných MHD za mesiac medzi 120 mg galkanezumabu a placebom -2,69 dňa ($p < 0,001$) a medzi 240 mg galkanezumabu a placebom -2,78 dňa ($p < 0,001$). U pacientov, u ktorých zlyhali dve alebo viaceré profylaktické liečby, bol rozdiel v liečbe -2,64 dňa ($p < 0,001$) medzi 120 mg a placebom a -3,04 dňa ($p < 0,001$) medzi 240 mg a placebom.

Chronická migréna

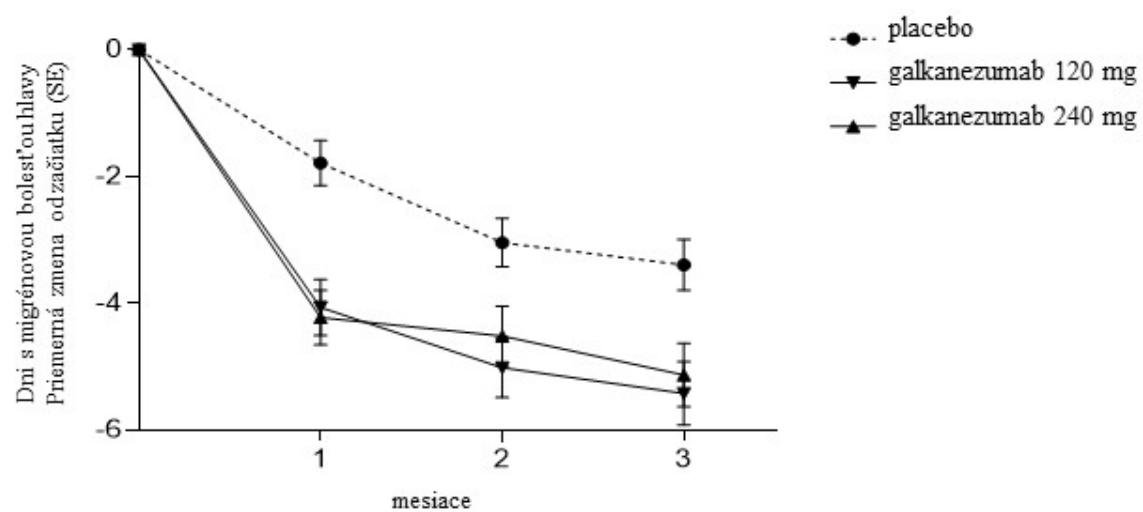
Štúdia REGAIN mala 3-mesačnú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú fázu liečby, po ktorej nasledovala 9-mesačná otvorená pokračovacia fáza. Približne 15 % pacientov pokračovalo v súbežnej liečbe topiramátom alebo propranololom tak, ako to umožňoval protokol pre profylaxiu migrény. Miera dokončenia fázy dvojito zaslepenej liečby u pacientov, ktorým bol podávaný galkanezumab, bola 95,3 %.

Obidve liečebné skupiny s galkanezumabom v dávke 120 mg aj 240 mg preukázali štatisticky významné a klinicky významné zlepšenie od začiatku liečby v porovnaní s placebom v priemernej zmene v MHD (pozri tabuľku č. 3). Pacienti liečení galkanezumabom mali vyššiu mieru odpovede a výraznejšie zníženie počtu MHD za mesiac, kedy užívali akútnu úľavovú liečbu, v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Pacienti liečení galkanezumabom mali počnúc 1. mesiacom výraznejšie zlepšenie vo funkčnosti (podľa merania položky Role Function-Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Viac pacientov liečených galkanezumabom dosiahlo klinicky významnú úroveň zlepšenia vo fungovaní (miera odpovede na základe položky Role Function Restrictive dotazníka MSQ) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom. Dávka 120 mg sa spájala so štatisticky významným znížením zdravotného postihnutia oproti placebo.

V porovnaní s pacientmi liečenými placebom mali pacienti liečení 120 mg alebo 240 mg galkanezumabu v prvom mesiaci a všetkých nasledujúcich mesiacoch až do 3. mesiaca významne výraznejšie priemerné zníženie počtu MHD za mesiac od začiatku liečby (pozri obrázok č. 2). Okrem toho, v 1. mesiaci pacienti liečení galkanezumabom (nasycovacia dávka 240 mg) preukázali významne menej MHD za týždeň v porovnaní s pacientmi liečenými placebom v 1. týždni a v každom nasledujúcom týždni.

Obrázok č. 2: Zníženie počtu dní s migrénou za mesiac v priebehu štúdie REGAIN

Štúdia REGAIN (chronická migréna)



$p < 0,001$ vo všetkých mesiacoch pre obe dávky galkanezumabu 120 mg a 240 mg v porovnaní s placebom okrem $p = 0,002$ v 2. mesiaci pre 240 mg dávku v porovnaní s placebom

Tabuľka č. 3. Účinnosť a pacientmi hlásené výsledky

	REGAIN – Chronická migréna		
	Emgality		Placebo N = 538
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
Výsledná účinnosť^a			
MHD			
Začiatočná hodnota	19,36	19,17	19,55
Priemerná zmena	-4,83	-4,62	-2,74
Rozdiel v liečbe	-2,09	-1,88	
CI _{95%}	(-2,92; -1,26)	(-2,71; -1,05)	
P-hodnota	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 50 % MHD respondéri			
Percento, %	27,6	27,5	15,4
P-hodnota	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 75 % MHD respondéri			
Percento, %	7,0	8,8	4,5
P-hodnota	0,031 ^d	< 0,001 ^c	
100 % MHD respondéri			
Percento, %	0,7	1,3	0,5
P-hodnota	> 0,05 ^d	> 0,05 ^d	
MHD s použitím liečby akútnej migrény			
Začiatočná hodnota	15,12	14,49	15,51
Priemerná zmena	-4,74	-4,25	-2,23
Rozdiel v liečbe	-2,51	-2,01	
CI _{95%}	(-3,27; -1,76)	(-2,77; -1,26)	
P-hodnota	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Pacientmi hlásené výsledky^b			
MSQ položka Role Function-Restrictive			
N	252	253	494
Začiatočná hodnota	39,29	38,93	38,37
Priemerná zmena	21,81	23,05	16,76
Rozdiel v liečbe	5,06	6,29	
CI _{95%}	(2,12; 7,99)	(3,03; 9,55)	
P-hodnota	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	
Respondéri MSQ položky Role Function-Restrictive^c			
N	252	253	494
Percento, %	64,3	64,8	54,1
P-hodnota	0,003 ^e	0,002 ^e	
MIDAS Celkové skóre			
N	254	258	504
Začiatočná hodnota	62,46	69,17	68,66
Priemerná zmena	-20,27	-17,02	-11,53
Rozdiel v liečbe	-8,74	-5,49	
CI _{95%}	(-16,39; -1,08)	(-13,10; 2,12)	
P-hodnota	0,025 ^e	> 0,05 ^e	

N = počet pacientov; CI_{95%} = 95% interval spoľahlivosti.

^aVýsledky účinnosti boli hodnotené v priebehu 1. - 3. mesiaca.

^bVýsledky hlásené pacientmi boli hodnotené v 3. mesiaci. Respondenti položky Role function restrictive dotazníka MSQ boli definovaní ako pacienti so zlepšením o ≥ 17,14 bodov u chronickej migrény v 3. mesiaci.

^cŠtatisticky významné po úprave na viacnásobné porovnanie.

^dŠtatisticky nevýznamné po úprave na viacnásobné porovnanie.

^eNeupravené na viacnásobné porovnanie.

U pacientov, u ktorých zlyhala z dôvodu účinnosti jedna alebo viaceré profylaktické liečby, bol pozorovaný rozdiel v liečbe v znížení priemerného počtu MHD za mesiac medzi 120 mg galkanezumabu a placebom -3,54 dňa ($p < 0,001$) a medzi 240 mg galkanezumabu a placebom - 1,37 dňa ($p < 0,05$). U pacientov, u ktorých zlyhali dve alebo viac profylaktických liečob, bol rozdiel v liečbe - 4,48 dňa ($p < 0,001$) medzi 120 mg a placebom a -1,86 dňa ($p < 0,01$) medzi 240 mg a placebom.

U šesťdesiatich štyroch percent pacientov sa vyskytlo nadmerné užívanie liekov na akútnu bolesť hlavy na začiatku liečby. U týchto pacientov bol pozorovaný rozdiel v liečbe na zníženie MHD medzi 120 mg galkanezumabu a placebom, a medzi 240 mg galkanezumabu a placebom, -2,53 dňa ($p < 0,001$) a -2,26 dňa ($p < 0,001$) v uvedenom poradí.

Dlhodobá účinnosť

Účinnosť sa udržala až 1 rok v otvorenej štúdií, v ktorej bol pacientom s epizodickou alebo chronickou migrénou (s priemernou vstupnou hodnotou 10,6 MHD za mesiac) podávaný galkanezumab 120 mg/mesiac (s počiatočnou nasycovacou dávkou 240 mg v prvom mesiaci) alebo galkanezumab 240 mg/mesiac. 77,8 % pacientov dokončilo celé obdobie liečby. Celkové priemerné zníženie od začiatku liečby v počte MHD za mesiac spriemerované za celú liečebnú fázu bolo 5,6 dňa u skupiny s dávkou 120 mg a 6,5 dňa u skupiny s dávkou 240 mg. Viac ako 72 % pacientov, ktorí dokončili celú štúdiu, hlásilo 50 % zníženie MHD v 12. mesiaci. V združených údajoch zo štúdií EVOLVE-1 a EVOLVE-2 si viac ako 19 % pacientov liečených galkanezumabom udržalo ≥ 50 % odpoveď od 1. mesiaca do 6. mesiaca oproti 8 % pacientom na placebe ($p < 0,001$).

Štúdiá fázy 3 v populácii s predchádzajúcim zlyhaním 2 až 4 kategórií profylaktických liekov proti migréne

Štúdiá CONQUER u pacientov s epizodickou a chronickou migrénou, u ktorých v posledných 10 rokoch zlyhala liečba profylaktickými liekmi z 2 až 4 kategórií, podporuje hlavné zistenia predchádzajúcich štúdií účinnosti pri migréne, a teda že liečba galkanezumabom viedla k priemernému zníženiu počtu dní v mesiaci s migrénou (4,1 dní v porovnaní s 1,0 dňom v skupine s placebom; $p < 0,0001$). Priemerné zníženie počtu dní v mesiaci s migrénou sa tiež pozorovalo v podskupinách epizodickej migrény (2,9 dní s galkanezumabom v porovnaní s 0,3 dňa s placebom; $p < 0,0001$) a chronickej migrény (5,9 dní s galkanezumabom v porovnaní s 2,2 dní s placebom; $p < 0,0001$).

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s galkanezumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v profylaxii migrénových bolestí hlavy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Na základe populačnej analýzy farmakokinetiky (PK), bola po nasycovacej dávke 240 mg najvyššia sérová koncentrácia (C_{max}) galkanezumabu približne 30 $\mu\text{g/ml}$ (27 % koeficient variácie (CV)) a čas do C_{max} bol 5 dní od podania dávky.

Mesačné dávky 120 mg alebo 240 mg dosiahli ustálený stav C_{max} ($C_{max,ss}$) s priemernou hodnotou 28 $\mu\text{g/ml}$ (35 % CV) alebo 54 $\mu\text{g/ml}$ (31 % CV), v uvedenom poradí. $C_{max,ss}$ galkanezumabu pri mesačných dávkach 120 mg sa dosiahne po nasycovacej dávke 240 mg.

Miesto podania injekcie (brucho, stehno, zadok a rameno) nemalo významný vplyv na absorpciu galkanezumabu.

Distribúcia

Na základe populačnej PK analýzy bol zdanlivý distribučný objem galkanezumabu 7,3 l.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že galkanezumab ako humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka sa bude rozkladať na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

Na základe populačnej PK analýzy bol zdanlivý klírens galkanezumabu približne 0,008 l/hod. a polčas galkanezumabu bol 27 dní.

Linearita/nelinearita

Expozícia galkanezumabu sa zvyšuje úmerne s dávkou.

Na základe populačnej PK analýzy, ktorá zahŕňala dávky v rozpätí 5 – 300 mg, rýchlosť absorpcie, zdanlivý klírens a zdanlivý distribučný objem boli od dávky nezávislé.

Vek, pohlavie, hmotnosť, rasa, etnická príslušnosť

Úprava dávky podľa veku (18 - 65 rokov), pohlavia, hmotnosti, rasy ani etnickej príslušnosti nie je potrebná, pretože nebol žiadny klinicky významný účinok týchto faktorov na zdanlivý klírens ani na zdanlivý distribučný objem galkanezumabu.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické klinické farmakologické štúdie na vyhodnotenie účinkov poruchy funkcie obličiek a pečene na PK galkanezumabu. Renálna eliminácia IgG monoklonálnej protilátky je nízka. Podobne sa aj IgG monoklonálne protilátky eliminujú prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu a neočakáva sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na klírens galkanezumabu. Na základe populačnej PK analýzy nemala koncentrácia bilirubínu ani Cockcroft-Gaultov klírens kreatinínu (rozsah: 24 - 308 ml/min) významný vplyv na zdanlivý klírens galkanezumabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje nepreukázali žiadne špecifické riziko pre ľudí na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní vykonaných na potkanoch a makakoch dlhochvostých a vyhodnotení farmakologickej bezpečnosti uskutočnenej na makakoch dlhochvostých s expozíciami približne 10 až 80-krát vyššími ako sú klinické expozície u pacientov užívajúcich dávku 240 mg.

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho ani mutagénneho potenciálu galkanezumabu. Neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by naznačovali, že by chronická liečba galkanezumabom zvyšovala riziko karcinogenézy a ktoré by vyplývali z údajov farmakológie a chronických toxikologických štúdií s galkanezumabom, ani z vyhodnotenia literatúry týkajúcej sa CGRP.

Na potkanoch, ktorým bol podávaný galkanezumab (expozície približne 4 - 20-krát vyššie ako expozícia 240 mg dávke u ľudí) nebol pozorovaný žiaden vplyv na parametre fertility ako sú estrálny cyklus, analýza spermií alebo výkonnosť pri párení a reprodukcií. V štúdií fertility samčiek sa hmotnosť pravých semenníkov výrazne znížila pri expozíciách až 4-násobku ľudskej expozície pri 240 mg.

V 20. deň gestačného vývoja v štúdiu toxicity embryo-fetálneho vývoja na potkanoch došlo k nárastu počtu plodov a vrhov s krátkymi rebrami a zníženiu počtu osifikovaných kaudálnych stavcov, pri expozícii približne 20-násobne vyššej ako expozícia 240 mg u ľudí. Tieto zistenia neboli zaznamenané pri materskej toxicite a boli považované za súvisiace s galkanezumabom, ale nie nežiaduce.

V 29. deň gestačného vývoja v štúdiu toxicity embryo-fetálneho vývoja na králikoch sa objavili anomálie na lebke u jedného mužského plodu matky liečenej galkanezumabom, pri expozícii približne 33-násobne vyššej ako expozícia 240 mg u ľudí.

V juvenilnej toxikologickej štúdiu, v ktorej bol potkanom podávaný galkanezumab dvakrát týždenne od 21. do 90. dňa po narodení, boli systémové účinky obmedzené na reverzibilné, minimálne, nevýrazné zníženia celkového obsahu minerálov v kostiach a kostnej minerálnej hustoty pri expozíciách až 50-krát vyšších ako sú expozície u ľudí pri dávke 240 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidíniumchlorid, monohydrát
polysorbát 80
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

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.

Emgality sa môže uchovávať mimo chladničky po dobu najviac 7 dní, keď sa uchováva pri teplotách nižších ako 30°C. Ak sa tieto podmienky prekročia, naplnená injekčná striekačka sa musí zlikvidovať.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná striekačka z číreho skla typu I s jednou dávkou. Balenie obsahuje 1, 2 alebo 3 naplnené striekačky. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na používanie

Návod na používanie naplnenej injekčnej striekačky, ktorý je súčasťou písomnej informácie pre pacienta, sa musí starostlivo dodržiavať. Musí sa podať celý obsah naplnenej injekčnej striekačky.

Naplnená injekčná striekačka sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Emgality sa nemá používať vtedy, ak je roztok zakalený, zmenil farbu, obsahuje častice alebo ak sa zdá, že niektorá časť pomôcky je poškodená.

Nepretrepávajú.

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. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1330/003

EU/1/18/1330/004

EU/1/18/1330/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2018

Dátum posledného predĺženia: 01. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12. januára 2026

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