

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMGALITY 120 mg/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır kalem 1 mL içerisinde 120 mg galcanezumab içerir.

Galcanezumab Çin hamster overi (CHO) hücrelerinde üretilen bir rekombinant insanlaşmış (humanize) monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 8,8 mg

Yardımcı maddelerin tamamı için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

EMGALITY berrak cam şırınga içinde çözelti olarak sunulur. İlaç renksiz ya da hafif sarı olabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EMGALITY bir ayda en az 4 migrenli gün geçiren erişkinlerde migren profilaksisi için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, migren tanı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

Önerilen doz; ilk olarak 240 mg'lık yükleme dozunu takiben ayda bir kez subkütan yoldan enjekte edilen 120 mg'dır.

Hastalara bir dozu atladıkları takdirde mümkün olan en kısa süre içinde enjeksiyon yapmaları ve sonrasında aylık dozlamaya devam etmeleri gerektiği söylenmelidir.

Tedavinin yararı tedavi başlanmasından 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Tedavinin devamına ait karar hasta özelinde verilmelidir. Tedavinin sürdürülmesi gerekliliğinin daha sonra düzenli olarak değerlendirilmesi önerilir.

Uygulama şekli:

Subkütan kullanım içindir.

Hasta, Kullanma Kılavuzunu takip ederek kendi kendine galcanezumab enjeksiyonu yapabilir. Galcanezumab abdomen, uyluk, üst kolun arka kısmı veya gluteal bölgeye subkütan yoldan enjekte edilir. Hastalar subkütan galcanezumab enjeksiyonunu, eğitim aldıktan sonra ve sağlık personelinin uygun bulması koşuluyla kendilerine uygulayabilirler. Uygulama için kapsamlı yönlendirmeler Kullanma Kılavuzu'nda verilmektedir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Galcanezumab'ın 6 ila 18 yaş arası çocuklarda güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuyla ilgili veri yoktur.

Galcanezumab'ın 6 yaşından küçük çocuklardaki migrenin önlenmesi ile ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik Popülasyon

Galcanezumab yaşlı hastalarda (>65 yaş) çalışılmamıştır. Galcanezumabın farmakokinetiği yaştan etkilenmediği için doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık (hipersensitivite) durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler risk

Ciddi majör kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, klinik çalışmalara dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu hastalar için güvenlik verisi bulunmamaktadır.

Ciddi aşırı duyarlılık

Anafilaksi, anjiyoödem ve ürtiker vakalarının da dahil olduğu ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Galcanezumab uygulamasından sonraki 1 gün içinde ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir ancak geç başlangıçlı (uygulamadan sonra 1 gün ila 4 hafta arasında değişen) vakalar da bildirilmiştir. Bazı durumlarda, aşırı duyarlılık reaksiyonları uzun süreli olmuştur. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi halinde, galcanezumab uygulaması hemen durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Hastalar gecikmiş başlangıçlı aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığı konusunda bilgilendirilmeli ve doktoruyla iletişime geçmesi söylenmelidir.

Bu tıbbi ürün her 120 mg dozunda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez” olarak kabul edilir.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Galcanezumabın özellikleri doğrultusunda farmakokinetik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların Emgality kullanırken hamile kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda galcanezumab kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda immünoglobulinin (IgG) plasentaya geçtiği bilinmektedir. Tedbir amaçlı bir önlem olarak, gebelikte galcanezumab kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Laktasyon dönemi

Galcanezumabın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsanlarda IgG'nin doğumdan sonraki ilk birkaç günde anne sütüne geçtiği ve sonrasında kısa süre içinde düşük konsantrasyonlara indiği bilinmektedir; sonuç olarak, bu kısa süre zarfında anne sütü alan bebekler için bir risk olduğu göz önüne alınmalıdır. Daha sonra, emzirme döneminde galcanezumab kullanımı yalnızca klinik açıdan ihtiyaç duyulduğu durumlarda düşünülebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Galcanezumabın insanlarda fertilite üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında erkek ve dişi fertilesi ile ilgili doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Galcanezumabın araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkileri olabilir. Galcanezumab uygulaması sonrasında vertigo görülebilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, bu etkinin, araç ve makine kullanılması, dikkat gerektiren iş yapılması üzerine olumsuz sonuçları yönünden uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Migren profilaksisi ile ilgili klinik çalışmalarda 2500'ün üzerinde hasta galcanezumaba maruz kalmıştır. Plasebo kontrollü çift-kör faz 3 tedavi çalışmalarında, 1400'den fazla hasta galcanezumaba maruz kalmıştır. 279 hasta 12 ay maruz kalmıştır.

Migren klinik çalışmalarında 120 mg ve 240 mg dozunda bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ağrı (%10,1 / %11,6), enjeksiyon yeri reaksiyonları (%9,9 / %14,5), vertigo (%0,7 / %1,2), kabızlık (%1,0 / %1,5), kaşıntı (%0,7 / %1,2) ve ürtiker (%0,3 / %0,1) şeklindedir.

Reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddettedir. Advers reaksiyonlar sebebi ile tedaviye devam etmeyen hastaların oranı %2,5'den azdır.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Tablo 1. Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlardaki advers reaksiyon listesi

Sıklık tahmini: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmaktadır.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Anafilaksi Anjiyoödem
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Vertigo		
Gastrointestinal hastalıkları		Kabızlık		
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşıntı Döküntü	Ürtiker	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon yerinde ağrı Enjeksiyon yeri reaksiyonları ^a			

^a En sık bildirilen terimler ($\geq \%1$) aşağıdaki gibidir: Enjeksiyon yeri reaksiyonu, Enjeksiyon yerinde eritem, Enjeksiyon yerinde kaşıntı, Enjeksiyon yerinde morluk, Enjeksiyon yerinde şişme.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon bölgesinde ağrı veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Enjeksiyon bölgesiyle ilgili olayların çoğu hafif ila orta şiddette olmuştur ve faz 3 çalışmalar sırasında galcanezumaba maruz kalan hastaların %0,5'inden azı enjeksiyon yeri reaksiyonu nedeniyle tedaviye devam etmemiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının büyük bölümü 1 gün içinde bildirilmiş ve ortalama 5 gün içerisinde düzelmiştir. Enjeksiyon yerinde ağrı bildiren hastaların %86'sında olay enjeksiyondan sonraki 1 saat içinde meydana gelmiş ve ortalama 1 gün içerisinde düzelmiştir. Faz 3 çalışmalar sırasında galcanezumaba maruz kalan hastaların yüzde birinde enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı tecrübe edilmiştir.

Ürtiker

Ürtiker yaygın olarak gözükme de, galcanezumab ile ilgili klinik çalışmalarda ciddi ürtiker vakaları bildirilmiştir.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, ayda bir kez galcanezumab alan hastalarda çift-kör tedavi fazında, ilaca karşı antikor gelişme insidansı %4,8'dir (Biri hariç hepsinde *in-vitro* nötralizan aktivite görülmüştür).

12 ay tedaviyle, galcanezumab tedavisi alan hastaların %12,5'inde anti-ilac antikorları gelişmiş, bunların çoğunun düşük titreli olduğu ve *in vitro* koşullarda nötralizan aktivite testinin pozitif bulunduğu kaydedilmiştir. Bununla birlikte, anti-ilac antikorlarının varlığı galcanezumabın farmakokinetik özelliklerini, etkililiğini veya güvenliğini etkilememiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilac advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda 600 mg'a varan dozlar, doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın subkütan olarak uygulanmıştır. Doz aşımı olduğu takdirde, hastanın advers reaksiyonlar ile ilgili her türlü bulgu ya da semptom bakımından izlenmesi ve derhal uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezikler, anti migren preparatları, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) antagonistleri

ATC kodu: N02CD02

Etki mekanizması

Galcanezumab, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) bağlanarak onun biyolojik aktivitesini engelleyen bir insanlaşmış (humanize) IgG4 monoklonal antikorudur. Kandaki yüksek CGRP konsantrasyonları ile migren atakları arasında ilişki bulunmuştur.

Galcanezumab CGRP'ye yüksek afinite ($K_D = 31$ pM) ve yüksek özgüllükle bağlanmaktadır (ilgili peptidler adrenomedullin, amilin, kalsitonin ve intermedine kıyasla >10.000 kat).

Klinik etkililik ve güvenlik

Galcanezumabın etkililiği ve güvenliliği erişkin hastaların (N=2886) yer aldığı 3 adet faz 3, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada incelenmiştir. İki epizodik migren çalışmasına (EVOLVE-1 ve EVOLVE-2), auralı veya aurasız migren tanısı için Baş Ağrısı Bozukluklarına İlişkin Uluslararası Sınıflandırma (ICHD) kriterlerini karşılayan, ayda 4-14 gün migren tipi baş ağrısı olan hastalar alınmıştır. Kronik migren çalışmasına (REGAIN), ICHD kriterlerini karşılayan, en az 8'i migren özellikleri sergilemek üzere ayda en az 15 gün kronik migreni olan hastalar dahil edilmiştir. Yakın zamanda akut kardiyovasküler olay (miyokart enfarktüsü, stabil olmayan anjina, koroner arter by-pass ameliyatı, inme, derin ven trombozu dahil) gelişmiş olan ve/veya ciddi kardiyovasküler risk altında olduğu değerlendirilen hastalar galcanezumab klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir. Ayrıca, 65 yaş üzeri hastalar da dahil edilmemiştir.

Hastalara plasebo veya galcanezumab 120 mg/ay (ilk ay için başlangıç yükleme dozu olarak 240 mg verildikten sonra) veya galcanezumab 240 mg/ay verilmiş ve migrenin akut tedavisi için ilaç kullanmalarına izin verilmiştir. Bu 3 çalışma genelinde, ortalama migren öyküsü süresi 20 ila 21 yıl olan ve ortalama yaşı 41 olan kadın hastalar ağırlıklıdır (>%83). Çalışmalar genelinde, hastaların üçte biri önceden en az 1 profilaktik migren tedavisinin etkililiğinde başarısızlık yaşamış ve hastaların yaklaşık %16'sında önceden en az 2 profilaktik migren tedavisinde etkililik bakımından başarısızlık yaşanmıştır.

Üç çalışmanın tamamında primer etkililik ölçütü, başlangıca göre aylık migren baş ağrısı olan günlerin sayısındaki (MBG) ortalama değişiktir. Yanıt oranı, çift kör tedavi dönemi boyunca aylık migren baş ağrısı olan günlerin sayısında azalmaya ilişkin önceden tanımlı bir eşiği ($\geq$ %50, $\geq$ %75 ve %100) karşılayan hastaların ortalama yüzdesidir. Migrenin fonksiyonel etkisi Migren Spesifik Yaşam Kalitesi Anketi (MSQ) versiyon 2.1 Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alanıyla ve Migren Yeti Yitimi Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) ile değerlendirilmiştir. MSQ, migrenin iş veya günlük aktiviteler, aile ve arkadaşlarla ilişkiler, boş zaman aktiviteleri, verimlilik, konsantrasyon, enerji ve yorgunluk üzerine etkisini ölçer. Skorlama 0 ile 100 arasında değişmekte olup, yüksek puanlar daha az bozukluk anlamına gelmektedir, yani hastalar günlük aktivitelerine ilişkin performansta daha az kısıtlılık yaşamaktadır. MIDAS için, daha yüksek skorlar daha fazla yeti yitimine işaret eder. Başlangıçtaki MIDAS skorları EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarındaki hastalarda migrenle ilgili şiddetli yeti yitimi (ortalama 33,1) ve REGAIN popülasyonunda migrenle ilgili çok şiddetli yeti yitimi (ortalama 67,2) olduğunu yansıtmıştır.

Epizodik migren

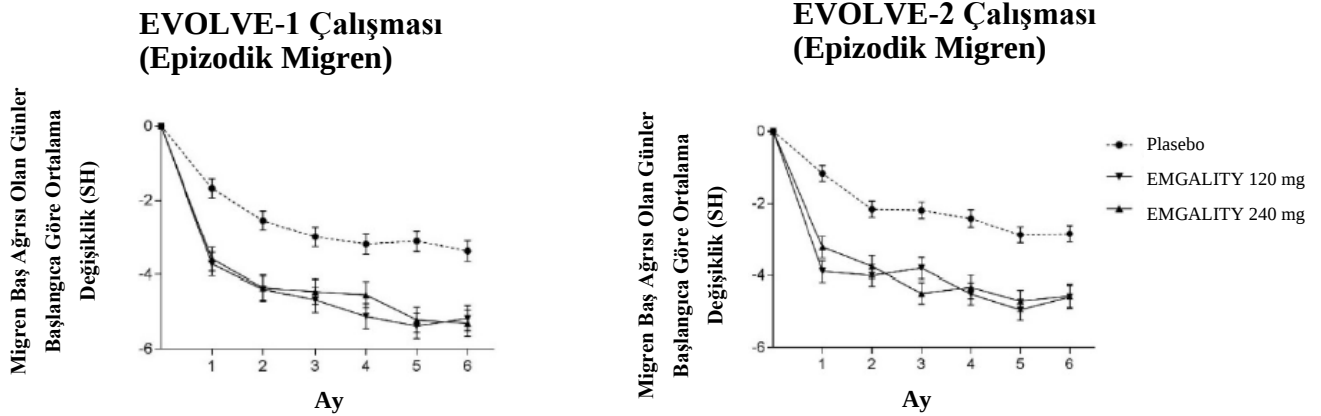
EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarında 6 aylık, çift kör, plasebo kontrollü bir tedavi dönemi değerlendirilmiştir. Galcanezumab alan hastaların çift kör tedavi fazını tamamlama oranları %82,8 ila %87,7 arasında değişmiştir.

Galcanezumab 120 mg ve 240 mg tedavi grupları başlangıca göre MBG sayısında ortalama değişiklikte plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve klinik açıdan önemli iyileşmeler sergilemiştir (bkz. Tablo 2). Galcanezumab tedavisi alan hastalarda yanıt oranları ve akut ilaç

tedavisi gerektiren aylık MBG sayısındaki azalma, plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur. Galcanezumab tedavisi alan hastalarda (MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alan skoruyla ölçülen) fonksiyonlar bakımından plasebo tedavisi alanlara kıyasla 1. aydan itibaren daha fazla iyileşme görülmüştür. Fonksiyonlarda klinik açıdan anlamlı iyileşme (yanıt verenlerin oranı MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alanına dayalıdır), plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla, galcanezumab tedavisi alan daha fazla sayıda hastada görülmüştür. 120 mg dozu, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yeti yitimi azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla galcanezumab 120 mg veya 240 mg tedavisi alan hastalarda aylık MBG sayısı, 1. ayda ve 6. aya kadar takip eden tüm aylarda, başlangıca göre anlamlı derecede daha fazla azalmıştır (bkz. Şekil 1). Ayrıca, galcanezumab tedavisi alan hastalarda (yükleme dozu 240 mg) 1. ay içerisinde, 1. haftada ve takip eden tüm haftalarda plasebo tedavisi alanlara kıyasla anlamlı derecede daha az sayıda haftalık MBG bildirmiştir.

Şekil 1 EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarında aylık migren baş ağrısı olan günlerde zaman içindeki azalma



GMB 120 mg ve 240 mg için plaseboya kıyasla tüm aylarda $p < .001$

GMB 120 mg ve 240 mg için plaseboya kıyasla tüm aylarda $p < .001$

Tablo 2. Etkililik ve hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri

	EVOLVE-1 – Epizodik Migren			EVOLVE-2 – Epizodik Migren		
	EMGALITY		Plasebo	EMGALITY		Plasebo
	120 mg	240 mg		120 mg	240 mg	
	N = 210	N = 208		N = 226	N = 220	
Etkililik Sonuçları^a						
MBG						
Başlangıç	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Ortalama Değişiklik	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Tedavi Farkı	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	

%95 GA	(-2,48, - 1,37)	(-2,31, - 1,20)		(-2,55, - 1,48)	(-2,44, - 1,36)	
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^d		< ,001 ^d	< ,001 ^d	
≥%50 MBG Yanıtı Verenler						
Yüzde oran, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^d		< ,001 ^d	< ,001 ^d	
≥%75 MBG Yanıtı Verenler						
Yüzde oran, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^d		< ,001 ^d	< ,001 ^d	
%100 MBG Yanıtı Verenler						
Yüzde oran, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^d		< ,001 ^d	< ,001 ^d	
Akut İlaç Kullanılan MBG						
Başlangıç	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Ortalama Değişiklik	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Tedavi Farkı	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
%95 GA	(-2,28, - 1,33)	(-2,09, - 1,14)		(-2,29, - 1,36)	(-2,25, - 1,31)	
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^d		< ,001 ^d	< ,001 ^d	
Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçütleri						
MSQ Rol Fonksiyonu- Kısıtlayıcı Alan^b						
N	189	184	377	213	210	396
Başlangıç	51,39	48,76	52,92	52,47	51,71	51,35
Ortalama Değişiklik	32,43	32,09	24,69	28,47	27,04	19,65
Tedavi Farkı	7,74	7,40		8,82	7,39	
%95 GA	(5,20, 10,28)	(4,83, 9,97)		(6,33, 11,31)	(4,88, 9,90)	
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^d		< ,001 ^d	< ,001 ^d	
MSQ Rol Fonksiyonu Kısıtlayıcı Alan Yanıtı Verenler^c						
N	189	184	377	213	210	396
Yüzde oran, %	63,5	69,6	47,2	58,2	60,0	43,4
P değeri	< ,001 ^f	< ,001 ^f		< ,001 ^f	< ,001 ^f	
MIDAS Toplam Skoru^e						
N	177	170	345	202	194	374
Başlangıç	32,93	36,09	31,84	30,87	32,75	34,25
Ortalama Değişiklik	-21,16	-20,06	-14,87	-21,17	-20,24	-12,02
Tedavi Farkı	-6,29	-5,19		-9,15	-8,22	
%95 GA	(-9,45, - 3,13)	(-8,39, - 1,98)		(-12,61, - 5,69)	(-11,71, - 4,72)	
P değeri	< ,001 ^f	< ,002 ^f		< ,001 ^f	< ,001 ^f	

N = hasta sayısı; %95GA= %95 güven aralığı.

^aEtkililik sonuçları 1-6. aylarda değerlendirilmiştir.

^b4-6. aylarda değerlendirilmiştir.

^c4-6. aylarda Epizodik Migren için ortalama ≥25 puan iyileşme elde edenler olarak tanımlanmıştır.

^dÇoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlıdır.

^e6. ayda değerlendirilmiştir.

^fÇoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapılmamıştır.

EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarının birleştirilmiş verilerine göre, etkililik nedenleriyle bir veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda ortalama aylık MBG azalması için galcanezumab 120 mg ve plasebo arasında gözlenen tedavi farkı -2,69 gün ($p<0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasında gözlenen fark -2,78 gündür ($p<0,001$). İki veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda galcanezumab 120 mg ve plasebo arasındaki tedavi farkı -2,64 gün ($p<0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasındaki fark -3,04 gündür ($p<0,001$).

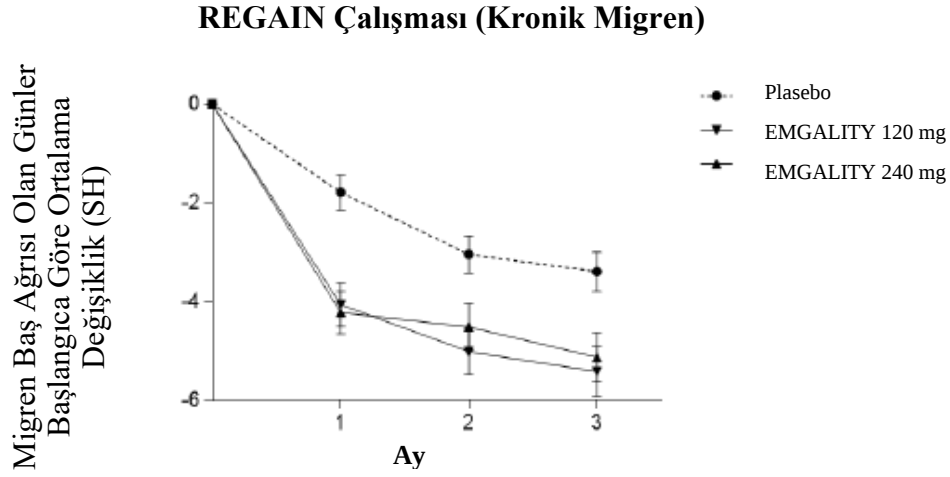
Kronik Migren

REGAIN çalışması, 3 aylık, çift kör, plasebo kontrollü bir tedavi döneminin ardından 9 aylık açık etiketli uzatma döneminden oluşmaktadır. Hastaların yaklaşık %15'i protokolün migren profilaksisi için izin verdiği şekilde topiramat veya propranolol ile eşzamanlı tedaviye devam etmiştir. Galcanezumab alan hastaların çift kör tedavi fazını tamamlama oranları %95,3'dür.

Galcanezumab 120 mg ve 240 mg tedavi grupları başlangıca göre plaseboya kıyasla MBG'de ortalama değişiklikte istatistiksel olarak ve klinik açıdan anlamlı iyileşmeler sergilemiştir (bkz. Tablo 3). Galcanezumab tedavisi alan hastalarda yanıt oranları plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla daha yüksek ve akut ilaç tedavisi alınan aylık MBG sayısındaki azalma daha büyük olmuştur. Galcanezumab tedavisi alan hastalarda (MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alan skoruyla ölçülen) fonksiyonlar bakımından plasebo tedavisi alanlara kıyasla 1. aydan itibaren daha fazla iyileşme kaydedilmiştir. Plasebo tedavisi uygulanan hastalara kıyasla galcanezumab tedavisi alan daha fazla sayıda hasta fonksiyonlarda klinik açıdan anlamlı düzeyde iyileşme elde etmiştir (yanıt verenlerin oranı MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı alanına dayalıdır). 120 mg'lık doz, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yeti yitimi azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla galcanezumab, 120 mg veya 240 mg tedavisi alanlarda 1. aydan 3. aya kadar her ay için aylık MBG sayısında başlangıca göre ortalama azalmalar anlamlı derecede daha fazladır (bkz. Şekil 2). Ayrıca, galcanezumab tedavisi alan hastalar (yükleme dozu 240 mg) 1. ayda, 1. haftada ve sonraki tüm haftalarda plasebo tedavisi alanlara kıyasla anlamlı derecede daha az sayıda haftalık MBG göstermiştir.

Şekil 2 REGAIN çalışmasında aylık migren baş ağrısı olan günlerde zaman içindeki azalma



2. ayda GMB 240 mg için plaseboya kıyasla $p=,002$ hariç, GMB 120 mg ve 240 mg için plaseboya kıyasla tüm aylarda $p<,001$

Tablo 3. Etkililik ve hasta tarafından bildirilen sonuç ölçütleri

	REGAIN – Kronik Migren		
	Emgality		Plasebo N=538
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
<u>Etkililik Sonuçları^a</u>			
MBG			
Başlangıç	19,36	19,17	19,55
Ortalama Değişiklik	-4,83	-4,62	-2,74
Tedavi Farkı	-2,09	-1,88	
%95 GA	(-2,92, -1,26)	(-2,71, -1,05)	
P değeri	< ,001 ^c	< ,001 ^c	
≥%50 MBG Yanıtı Verenler			
Yüzde oran, %	27,6	27,5	15,4
P değeri	< ,001 ^c	< ,001 ^c	
≥%75 MBG Yanıtı Verenler			
Yüzde oran, %	7,0	8,8	4,5
P değeri	,031 ^d	< ,001 ^c	
%100 MBG Yanıtı Verenler			
Yüzde oran, %	0,7	1,3	0,5
P değeri	> ,05 ^d	> ,05 ^d	
Akut İlaç Kullanılan MBG			
Başlangıç	15,12	14,49	15,51
Ortalama Değişiklik	-4,74	-4,25	-2,23
Tedavi Farkı	-2,51	-2,01	
%95 GA	(-3,27, -1,76)	(-2,77, -1,26)	
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^c	

Hasta Tarafından Bildirilen Sonuç Ölçütleri^b			
MSQ Rol Fonksiyonu-Kısıtlayıcı Alan^b			
N	252	253	494
Başlangıç	39,29	38,93	38,37
Ortalama Değişiklik	21,81	23,05	16,76
Tedavi Farkı	5,06	6,29	
%95 GA	(2,12, 7,99)	(3,03, 9,55)	
P değeri	< ,001 ^d	< ,001 ^c	
MSQ Rol Fonksiyonu Kısıtlayıcı Alan Yanıtı Verenler			
N	252	253	494
Yüzde oran, %	64,3	64,8	54,1
P değeri	,003 ^e	,002 ^e	
MIDAS Toplam Skoru			
N	254	258	504
Başlangıç	62,46	69,17	68,66
Ortalama Değişiklik	-20,27	-17,02	-11,53
Tedavi Farkı	-8,74	-5,49	
%95 GA	(-16,39, -1,08)	(-13,10, 2,12)	
P değeri	,025 ^e	> ,05 ^e	

N = hasta sayısı; %95GA= %95 güven aralığı.

^aEtkililik sonuçları 1-3. aylarda değerlendirilmiştir.

^bHasta tarafından bildirilen sonuçlar 3. ayda değerlendirilmiştir. MSQ rol fonksiyonu kısıtlayıcı alan yanıtı verenler 3. ayda Kronik Migren için $\geq 17,14$ puanlık iyileşme elde edilenler olarak tanımlanmıştır.

^cÇoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlıdır.

^dÇoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı değildir.

^eÇoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapılmamıştır.

Etkililik nedenleriyle bir veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda ortalama aylık MBG azalması için galcanezumab 120 mg ve plasebo arasında gözlenen tedavi farkı -3,54 gün ($p<0,001$) olurken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasında gözlenen fark -1,37 gündür ($p<0,05$). İki veya daha fazla profilaktik tedavinin başarısız olduğu hastalarda galcanezumab 120 mg ve plasebo arasındaki tedavi farkı 4,48 gün ($p<0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasındaki fark -1,86 gündür ($p<0,01$).

Başlangıçta, akut baş ağrısı için aşırı miktarda ilaç kullanan hastaların oranı %64'dür. Bu hastalarda MBG sayısındaki azalma bakımından galcanezumab 120 mg ve plasebo arasında gözlenen tedavi farkı -2,53 gün ($p<0,001$) iken, galcanezumab 240 mg ve plasebo arasında gözlenen fark -2,26 gündür ($p<0,001$).

Uzun süreli etkililik

Etkililik, epizodik veya kronik migrenli hastalara (başlangıçtaki ortalama aylık MBG sayısı 10,6 olmak üzere) galcanezumabın 120 mg/ay (ilk ay için başlangıç yükleme dozu olarak 240 mg verildikten sonra) veya 240 mg/ay verildiği açık etiketli bir çalışmada 1 yıla kadar korunmuştur. Hastaların %77,8'i tedavi dönemini tamamlamıştır. Aylık MBG sayısında başlangıça göre genel ortalama azalmanın tedavi fazı süresince 120 mg doz grubu için ortalama 5,6 gün, 240 mg doz

grubu için ortalama 6,5 gündür. Çalışmayı tamamlayan hastaların %72'sinden fazlası 12. ayda MBG bakımından %50 azalma bildirmiştir. EVOLVE-1 ve EVOLVE-2 çalışmalarının birleştirilmiş verilerinde, galcanezumab tedavisi alan hastaların %19'undan fazlasında $\geq$ 50 yanıt, 1. aydan 6. aya kadar korunurken, plasebo uygulanan hastalar için bu oran %8 olmuştur ($p<0,001$).

Daha önce 2 ila 4 migren önleyici ilaç kategorisinde başarısız olan popülasyonda Faz 3 çalışması

CONQUER çalışması, son 10 yılda 2 ila 4 profilaktik ilaç kategorisinde daha önce başarısızlık yaşamış epizodik ve kronik migren hastalarında, önceki migren etkililik çalışmalarının ana bulgularını desteklemektedir, yani galcanezumab tedavisi aylık MBG sayısında ortalama bir azalmaya yol açmıştır (plasebo grubunda 1,0 güne kıyasla 4,1 gün; $p<0,0001$). Aylık MBG sayısındaki ortalama azalma, epizodik migren (plasebo için 0,3 güne kıyasla galcanezumab için 2,9 gündür; $p<0,0001$) ve kronik migren (plasebo için 2,2 güne kıyasla galcanezumab için 5,9 gündür; $p<0,0001$) alt popülasyonlarında da gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Bir popülasyon farmakokinetiği (FK) analizine göre, 240 mg'lık bir yükleme dozunu takiben galcanezumabın maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) yaklaşık 30 mikrogram/mL (%27 değişim katsayısı [CV]) ve C_{maks} 'a kadar geçen süre doz sonrası 5 gündür.

Aylık 120 mg veya 240 mg dozlarıyla ulaşılan kararlı durum C_{maks} ($C_{maks, ss}$) sırasıyla yaklaşık 28 mikrogram/mL (%35 CV) ve 54 mikrogram/mL (%31 CV) olmuştur. 240 mg'lık yükleme dozundan sonra, 120 mg'lık aylık dozlamlar ile, galcanezumab $C_{maks, ss}$ 'a ulaşılmaktadır.

Enjeksiyon bölgesinin yeri (karın, uyluk, kalça ve kol) galcanezumabın emilimini anlamlı derecede etkilememiştir.

Dağılım:

Bir popülasyon FK analizine göre, galcanezumabın görünür dağılım hacmi 7,3 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

İnsan IgG4 monoklonal antikoru olan galcanezumabın, endojen IgG ile aynı şekilde, katabolik yollar üzerinden küçük peptidlere ve amino asitlere parçalanması beklenir.

Eliminasyon:

Bir popülasyon FK analizine göre, galcanezumabın görünür klerensi yaklaşık 0,008 L/saat, yarılanma ömrü ise 27 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Galcanezumab maruziyeti dozla orantılı şekilde artar.

Dozların 5-300 mg aralığında değiştiği bir popülasyon FK analizine göre emilim, görünür klerens ve görünür dağılım hacminin dozdan bağımsız olduğu saptanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, Cinsiyet, Vücut Ağırlığı, Irk, Etnik Köken

Galcanezumabın görünür klerensi veya görünür dağılım hacmi üzerinde yaş (18'den 65 yaşa kadar), cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk veya etnik köken kaynaklı ve klinik açıdan anlamlı etki görülmediği için, bu faktörlere göre doz ayarlama yapılması gerekli değildir.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer yetmezliğinin galcanezumabın farmakokinetiği üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik spesifik klinik farmakoloji çalışması yapılmamıştır. IgG monoklonal antikorunun renal eliminasyonu düşük düzeydedir. Benzer şekilde, IgG monoklonal antikorları temel olarak intraselüler katabolizmayla elimine edilir ve karaciğer yetmezliğinin galcanezumab klerensini etkilemesi beklenmez. Bir popülasyon FK analizine göre, bilirubin konsantrasyonu veya Cockcroft-Gault kreatinin klerensi (aralık: 24 ila 308 mL/dk) galcanezumabın görünür klerensini anlamlı derecede etkilememiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda ve sinomolgus maymunlarında tekrarlanan doz toksisite çalışmaları ve 240 mg dozunu alan hastalardaki klinik maruziyetin yaklaşık 10 ila 80 katı maruziyet düzeylerinin olduğu sinomolgus maymunlarıyla yapılan güvenlik farmakolojisi değerlendirmeleri, klinik dışı veriler insanlar için spesifik bir risk olduğunu göstermemiştir.

Galcanezumabın karsinojenik veya mutajenik potansiyelinin değerlendirilmesi için klinik dışı çalışma yapılmamıştır. Galcanezumab ile ilgili farmakoloji ve kronik toksikoloji çalışmalarında elde edilen veriler ve CGRP ile ilgili literatür değerlendirmesi doğrultusunda, galcanezumab ile kronik tedavinin karsinogenez riskini arttıracak herhangi bir kanıt yoktur.

Galcanezumab uygulanan sıçanlarda östrus döngüsü, sperm analizi veya çiftleşme ya da üreme performansı gibi fertilité parametreleri üzerinde etki gözlenmemiştir (insanlarda 240 mg ile kaydedilen maruziyetin yaklaşık 4 ila 20 katı maruziyet düzeylerinde). Erkek fertilitesi

çalışmasında, insanlarda 240 mg ile oluşan maruziyetin 4 katı maruziyetle sağ testis ağırlığı anlamlı derecede azalmıştır.

Sıçanlarda yapılan embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında, insanlarda 240 mg ile oluşan maruziyetin yaklaşık 20 katı maruziyetle gestasyonun 20. gününde kısa kaburgalı fetus ve yavru sayısında artış, osifiye kaudal vertebraların ortalama sayısında azalma olmuştur. Bu bulgular maternal toksisite olmaksızın gözlenmiş ve galcanezumab ile ilgili olmakla birlikte advers olmayan etkiler kapsamında değerlendirilmiştir.

Tavşanlarda yapılan embriyo-fetal gelişimsel toksisite çalışmasında, insanlarda 240 mg ile oluşan maruziyetin yaklaşık 33 katı maruziyetle galcanezumab tedavisi uygulanan bir annenin erkek fetusunda gestasyonun 29. gününde kafatası anomalisi olduğu belirlenmiştir.

Sıçanlara postnatal 21 günden 90 güne kadar haftada iki kez galcanezumab uygulanan bir juvenil toksikoloji çalışmasında, insanlarda 240 mg ile kaydedilen maruziyetin yaklaşık 50 katı maruziyetle ilişkilendirilen sistemik etkiler, toplam kemik mineral içeriğinde ve kemik mineral yoğunluğunda geri-dönüştü, minimal, advers olmayan azalmalarla sınırlı olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Polisorbat 80
Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Hiçbir geçimsizlik çalışması yapılmamıştır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C – 8 °C’de) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Çalkalamayınız.

EMGALITY 30°C'yi aşmayan sıcaklıklarda buzdolabı dışında 7 güne kadar saklanabilir. Bu koşulların aşılması halinde, kullanıma hazır kalem kullanılmayıp, atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I berrak cam şırınga içinde 1 ml steril çözelti. Şırınga tek kullanımlık, tek dozluk bir enjeksiyon kalemi içindedir. Kullanıma hazır 1, 2 veya 3 kalem içeren ambalajları mevcuttur.

Kutu içerisinde yer alan iğne sadece subkütan enjeksiyon için uygundur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanma Kılavuzu

Ambalaj içinde yer alan enjeksiyon kalemiyle ilgili kullanma talimatlarına dikkatlice uyulmalıdır.

Kullanıma hazır kalem yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanıma hazır kalem, uygulama öncesinde görsel olarak incelenmelidir. Bulanıklık, renk değişimi ve partikül madde olması durumunda veya cihazın herhangi bir parçasının hasarlı olması durumunda, EMGALITY kullanılmamalıdır.

Çalkalamayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd. Şti.
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul
Tel: 0 216 554 00 00
Faks: 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

../../....